Aus der bakteriologischen Abteilung der medizin. Staatsanstalt in Stockholm (Vorst. Prof. Pettersson).

Über die Kultivierbarkeit und Morphologie des Lepra-Erregers

und die

Übertragung der Lepra auf Affen.

Von

JOHN REENSTIERNA.

Hiezu Tafel XIV—XXVIII.

Separat-Abdruck aus dem Archiv für Dermatologie und Syphilis.
Band CXVI, Heft 3.

Aus der Bakteriologischen Abteilung der Medizinischen Staatsanstalt in Stockholm. Vorstand: Prof. Pettersson

ÜBER DIE KULTIVIERBARKEIT UND MORPHOLOGIE DES LEPRAERREGERS UND DIE ÜBERTRAGUNG DER LEPRA AUF AFFEN

AKADEMISCHE ABHANDLUNG

DIE MIT GENEHMIGUNG

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT UPSALA

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AM 19. MAI 1913, VORMITTAGS UM 10 UHR

IM PHYSIOLOGISCHEN HÖRSAAL

ÖFFENTLICH VERTEIDIGT WIRD

VON

JOHN REENSTIERNA

MED. LIC.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

TITELBLADET TRYCKT HOS

ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI-A.-B.

UPPSALA 1913

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523708_0015

Aus der bakteriologischen Abteilung der mediz. Staatsanstalt in Stockholm (Vorstand: Prof. Pettersson).

Über die Kultivierbarkeit und Morphologie des Lepraerregers und die Übertragung der Lepra auf Affen.

Von **John Reenstierna.**

(Hiezu Taf. XIV—XXVIII.)

Einleitung.

Im Jahre 1872 teilte Armauer Hansen der Medizinischen Gesellschaft in Kristiania mit, daß er in frischen Zerzupfungspräparaten von leprösen Knoten fast konstant einen kleinen, stäbchenförmigen Mikroorganismus angetroffen habe. Einige Jahre später, als die Weigert-Kochschen Färbungsmethoden in Aufnahme gekommen waren, wurde derselbe näher beschrieben, von Neisser 1879 und gleich darauf, Anfang 1880, von Hansen selbst. Nachdem zahlreiche Forscher die Richtigkeit der Entdeckung bestätigt hatten, dauerte es nicht lange, bis man in dem Hansenschen Mikroorganismus den Krankheitserreger des Aussatzes erblickte, der fortan, neben seiner Schwesterbakterie, dem Tuberkelbazillus, einen der ersten Plätze in der Klasse der sog. säurefesten Bazillen einnahm. Man begann sich darauf allgemein mit der für das Studium jeder Infektionskrankheit wichtigen Frage zu beschäftigen: der Kultivierbarkeit des Krankheitserregers und der experimentellen Übertragung der Krankheit auf Tiere. Obwohl zahlreiche Forscher in den verschiedensten Ländern diese Probleme zu lösen versucht haben, herrscht doch noch heute, mehr als 40 Jahre nach Hansens Entdeckung, keine Einigkeit in den Ansichten darüber, ob es gelungen ist, den Leprabazillus auf künstlichen Substraten zu züchten oder Lepra auf Tiere, speziell auf das höchststehende, den Affen, zu übertragen.

Bei den Züchtungsversuchen erhielten die Forscher im allgemeinen Wachstum, der Regel nach aber nicht von säurefesten Bazillen, sondern von nicht säurefesten Mikroorganismen wechselnden Aussehens, die oft mit einander in den verschiedenen Fällen übereinstimmten. Da sie aber mithin nicht die

klassischen Eigenschaften besaßen, wurden sie natürlich nicht als echte Leprabazillen anerkannt. Indessen kam schließlich die Zeit, da nicht mehr alle sich dazu verstehen wollten, derartige Mikroorganismen einfach mit dem Ausdruck „Assoziationsbakterien“ oder „zufällige Verunreinigungen“ abzufertigen. Es entstand eine neue Richtung, die dem Lepramikroorganismus „neue Eigenschaften“ zuerkennen wollte, eine Richtung, deren Anhänger meinten, daß das fragliche Bakterium außer der klassischen auch noch eine andere, eine nicht säurefeste Daseinsform habe. Mehrere der hervorragendsten Vertreter dieser neuen Ansichten, wie die Russen Barannikow und Kedrowski, der Deutsche Deycke, der Türke Reschad-Bei und die Engländer Beauchamp Williams und Bayon, machten experimentelle Versuche, nicht säurefeste, aus leprösem Material reingezüchtete Bakterienformen (im allgemeinen von diphtheroidem Typus) in säurefeste Bazillen überzuführen. Einige von diesen Forschern impften auch Tiere (kleinere Laboratoriumstiere) mit Kulturen solcher nicht säurefesten Bakterienformen und erhielten unter anderem Veränderungen in inneren Organen, die an Tuberkelknötchen erinnerten und meistens zahlreiche säurefeste Bazillen enthielten. Derartige Herde wurden aber von dem anderen Lager als „natürlich“ oder „wahrscheinlich“ durch Selbstinfektion der Tiere entstandene tuberkulöse Veränderungen erklärt.

Unter den wenigen Forschern, denen es gelungen ist, aus leprösem Material säurefeste Bazillen reinzuzüchten, hat in letzter Zeit der Amerikaner Duval durch Impfungen unter anderem an Affen, besonders bei einem von diesen, Veränderungen erhalten, die schwerlich anders zu deuten sein dürften als eine gelungene experimentelle allgemeine Infektion von Lepra, womit die Identität seines Bakteriums mit dem Leprabazillus bewiesen wäre. Aber auch diese Versuche, die die bisher einzigen[1]) gelungenen sein würden, lepröse Allgemeininfektion bei Affen zu erhalten, haben ihre starken Bezweifler gefunden. So sind z. B. Kritschewsky und Bierger, die serologische Untersuchungen mit Duvals Kultur angestellt haben, der Ansicht, daß die Kultur von Duval, soweit aus den zu ihrer Verfügung stehenden Leprafällen hervorgeht, keine Beziehung zur Ätiologie der Lepra hat.

Was die Versuche betrifft, auf Affen Lepra durch Impfungen mit Emulsion von leprösem Gewebe oder durch Implantation von leprös veränderten Gewebsstücken zu über-

[1]) Vielleicht ist es auch Rost in Indien gelungen, allgemeine Infektion bei einem mit seiner Kultur geimpften Affen zu erhalten (siehe unten).

tragen, so sind die meisten derselben vollständig mißglückt. Nur zwei Forscher, die zusammen in Tunis arbeitenden Charles Nicolle und Blaizot, haben (in den Jahren 1910 und 1911) Veränderungen erhalten, die in allen Hinsichten, auch bezüglich des Bazillenreichtums, mit menschlichen Lepromen übereinstimmen. Diese Veränderungen bestanden aus lokal an der Injektionsstelle hervortretenden Knötchen, deren größtes von der Größe einer kleineren Erbse war. Keinem einzigen Forscher ist es gelungen, einen größeren, mit typischer Lepromstruktur versehenen Knoten, wie beim Menschen, geschweige denn eine Allgemeininfektion zu erhalten.

So sieht also die Frucht aus, die die Bemühungen mehrerer Jahrzehnte getragen haben.

Angesichts dieser wenig glänzenden Resultate versteht man, daß jeder Stein von Wert ist, der zu den bisherigen im Baue der Leprabakteriologie, der, wie es scheint, nie fertig werden will, hinzugefügt werden kann. Ich habe mich daher trotz mancher Bedenken dahin entschieden, meine Erfahrungen in dieser Frage[1]) in einer Gestalt, die unabgeschlossen ist, doch hier vorzulegen.

Bevor ich zur Darstellung derselben übergehe, möchte ich meinen besonderen Dank Herrn Professor Dr. Alfred Pettersson für das Interesse aussprechen, mit dem er stets von den Resultaten meiner Arbeit Kenntnis genommen hat.

Dem Chefarzt des schwedischen Leproseriums in Järfsö, Herrn Dr. Halvar Åkerberg, der die Freundlichkeit gehabt hat, mir lepröses Material zur Verfügung zu stellen, sowie unserem Lepraspezialisten Herrn Medizinalrat Dr. Edvard Sederholm, der mir Auskünfte betreffs einiger der klinischen Symptome der Lepra gegeben hat, will ich auch an dieser Stelle herzlich danken.

Zu größtem Dank verpflichtet bin ich ferner dem Mitglied des schwedischen Reichtags, Herrn Direktor Melcher Lyckholm, dessen Entgegenkommen die Herausgabe dieser Arbeit in der vorliegenden Form ermöglicht hat.

I. Geschichtliches.

Ich will zunächst im folgenden eine Übersicht über die Versuche verschiedener Forscher, den Leprabazillus auf künstlichen Nährböden zu züchten, sowie über Impfversuche an Affen geben. In Bezug auf die ersteren werde ich nicht nur die Ergebnisse anführen, welche die Autoren selbst als gelungen angesehen haben, sondern auch einige für banale Verunreinigungen gehaltene Befunde, von denen man aber bei dem gegenwärtigen

[1]) Eine vorläufige Mitteilung darüber findet sich in Deutsch. med. Wochenschr., 1912, Nr. 38, p. 1784.

Stande unserer Kenntnis von dem Lepramikroorganismus sagen kann, daß sie wenigstens in einigen Fällen möglicherweise den Lepramikroorganismus selbst dargestellt haben.

Hansen machte bei verschiedenen Gelegenheiten zahlreiche Versuche, den von ihm bereits zu Anfang der 1870er Jahre in leprösen Veränderungen beobachteten und später, zuerst von Neisser, 1879, näher beschriebenen Mikroorganismus zu züchten. Diese Versuche mißlangen indessen. Von seinen Beobachtungen, besonders den 1873 beim Studium von Lepramaterial in feuchter Kammer gemachten, verdienen folgende hervorgehoben zu werden: Er sah ab und zu „gegliederte Fäden", einer seiner Zeichnungen nach an Streptokokkenketten erinnernd, ferner eine „Leptothrix", ein „Penicillium", „Konvolute von Monasketten" usw. Betreffs der gegliederten Fäden konnte er in einigen Fällen konstatieren, daß sie aus den von ihm besonders beschriebenen „braunen Elementen" (= Neissers „Globi") hervorwuchsen.

Hillairet und Gaucher (1880), die in leprösem Blut Bakterien antrafen, versuchten diese dadurch zu kultivieren, daß sie das Blut zwischen zwei Glasplatten aufbewahrten. Bei Untersuchung desselben 3 Wochen später fanden sie: „une grande quantité de monades isolées immobiles, des chaînes de monades articulées, des bâtonnets et même de longs filaments ramifiés, qui ne semblent pas segmentés en plusieurs articles et qui présentent tout à fait l'aspect des filaments de mycelium."

Neisser (1881 und 1886) legte Kulturen unter anderem in hohlgeschliffenen Objektträgern mit Blutserum, auf gelatiniertem Blutserum und gekochten Hühner- und Enteneiern an. In einigen Fällen konnte er feststellen, daß die ausgesäten Gewebsstücke nach einiger Zeit sich etwas vergrößert hatten. Doch, sagt er, „eine Kultivierung in Generationen ist mir nicht gelungen". Von Neissers Beobachtungen sei angeführt „das Auswachsen der Bazillen zu Fäden, welche etwa 4mal so lang als ein gewöhnliches Stäbchen sind. Diese lagen in derselben Weise wie die gewöhnlichen Bazillen in Haufen zusammen, parallel oder sich unregelmäßig überkreuzend".

Bordoni-Uffreduzzi (1888) stellte mit verschiedenem Material von einer Lepraleiche Züchtungsversuche auf verschiedenen Substraten an. In einer recht großen Anzahl der Kulturen erhielt er „Reinkultur von Streptokokken". Nur in zwei Röhrchen (Pepton-Glyzerinserum), die mit Knochenmark geimpft waren, wuchs ein mit dem Leprabazillus morphologisch übereinstimmendes säurefestes Stäbchen. Dieses konnte außer dem gewöhnlichen Typus auch den „kokkenähnlicher Bazillen" zeigen; ferner kamen oft strahlenförmige Haufen von Bazillen mit keulenförmiger Anschwellung am peripheren Ende vor. Erst nach einiger Zeit mit der Kultur angestellte Tierversuche an Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen fielen negativ aus. Kultivierung von einem Leprom eines anderen Patienten her blieb „ohne Erfolg". Nur „Streptokokkenkolonien" wuchsen.

Beaven Rake (1888) unternahm eine Menge Züchtungsversuche

mit verschiedenem Material von insgesamt 19 Personen her. Als Substrat wandte er Serum von Leprösen, teils flüssiges, teils solidifiziertes, an. Nur einige wenige Röhrchen blieben ohne Wuchs. Dieser bestand in vier Fällen aus Stäbchen von einer gewissen Säurefestigkeit. In den übrigen Röhrchen fanden sich Kokken, Mikrokokken, Streptokokken, große und kleine Stäbchen, „common mould" usw., alles nicht säurefeste Elemente. Impfungen an Meerschweinchen mit Kultur ergaben negatives Resultat. B. R. bemerkt bezüglich seiner Versuche: „I think that probably all the growths I observed were due to accidental contamination".

Babes gelang es Anfang 1889, aus Knötchen in drei Fällen von Lepra tuberosa nicht säurefeste Stäbchen von Diphtherideentypus reinzuzüchten. Später noch von 9 weiteren Fällen (die Gesamtzahl der untersuchten Fälle betrug also 12) denselben Mikroorganismus. Oft beobachtete er Verästelungen an demselben. Ferner erhielt B. bei seinen Züchtungsversuchen bisweilen in Kultur, wie das von ihm so oft in leprösen Gewebsveränderungen konstatiert worden war, Streptokokken, Staphylokokken usw. Es gelang ihm, aus den Diphterideen einen Stoff darzustellen, der sowohl bei Leprösen als bei Tuberkulösen fieberartige Reaktionen auslöst. Serodiagnostische Versuche lieferten ihm keine Beweise betreffs des fraglichen Bakteriums. Noch so spät wie 1911 fühlt sich Babes nicht völlig überzeugt von der Identität seiner Diphtheridee mit dem Lepramikroorganismus.

Gianturco (1889) erhielt auf Glyzerinagar, mit Material von einem Hautleprom her, Kultur eines Bazillus, der vollkommen dem Bordoni-Uffreduzzis glich. Doch fand G., daß derselbe einen leichten Grad eigener Beweglichkeit besaß.

Campana (1891) gelang es, ein obligates anaërobes Stäbchen zu züchten, das morphologisch vollständig dem Leprabazillus glich. Es war jedoch nicht säurefest. In älteren Kulturen und auf weniger günstigem Substrat wurden außerdem Diplokokken und kokkenähnliche Körperchen angetroffen, die Verf. als Degenerationsprodukte ansieht. Seine damals und später angestellten Tierimpfungen fielen alle negativ aus. 1910 äußert sich C. folgendermaßen: „Das Ergebnis aller bisherigen Untersuchungen, betreffend die Übertragbarkeit der Lepra auf Tiere, ist also folgendes: 1. Die Lepra ist auf Tiere nicht übertragbar."

Kanthack und Barclay (1891) stellten Züchtungsversuche mit Lepromgewebe von 3 Fällen her an. Von dem einen Falle wurde nur „contamination with Staphylococcus albus" erhalten; von den beiden anderen her Wachstum eines dem Leprabazillus ähnlichen Stäbchens. Es war gramfest, aber nicht säurefest. „The bacilli, as might have been exspected, showed, in a hanging drop, sluggish spontaneous movements." Die Verff. meinten in ihrem ersten Aufsatz, daß sie den Leprabazillus reingezüchtet hätten; in einem kurz darauf erschienenen erklärten sie indessen, nicht mehr an dieser Ansicht festzuhalten.

Wnukow (1892) beschäftigte sich während der Zeit Dez. 1890 bis April 1891 mit Kulturversuchen, bei denen er verschiedenes lepröses

Material, wie Leprome, Pemphigusblasen, Knochenmark, Milz, anwandte. Betreffs der Resultate bemerkt er: „Meistenteils entwickelte sich auf Blutserum eine weiße Kultur, welche bei mikroskopischer Untersuchung sich als Staphylococcus pyogenes albus erwies, oder aber eine bei durchfallendem Lichte leicht gelblich-grauliche". Diese letztere Kultur bestand aus sehr dünnen, kurzen, nicht säurefesten Stäbchen. Kultur von säurefesten Bazillen zu erhalten gelang nicht.

Ducrey (1892) züchtete aus Lepromgewebe anaërob einen mit dem Leprabazillus morphologisch im großen und ganzen übereinstimmenden Bazillus. Er war gramfest, nicht aber völlig säurefest. Außer den gewöhnlichen Stäbchen kamen Anordnungen in Ketten sowie kokkenähnliche Bildungen in Rosenkranzform vor. Kaninchen- und Meerschweinchenimpfungen blieben resultatlos. Bei Vergleich erwies sich der Bazillus als völlig mit Campanas anaëroben Stäbchen übereinstimmend.

Wolters (1893) erhielt auf Glyzerinagar nach 21 Tagen in einem Falle (von einem Leprom her) eine glasige Kultur, die säurefeste Bazillen enthielt, deren Enden größerenteils verdickt waren. Sie ließen sich nicht in eine neue Generation fortleiten. Verf. meint selbst, daß es wahrscheinlich nur die ausgesäten, degenerierten Bazillen, kein Wuchs war.

Beaven Rake, Buckmaster nnd Thomson, Leprosy Commission in India (1893). Von Serum her, das aus künstlich hervorgerufenen Blasen über Lepromen entnommen war, erhielten die Verff. nach einer besonderen Methode Reinkultur von säurefesten, dem Leprabazillus völlig ähnlichen Stäbchen. Die Säurefestigkeit ging jedoch in späteren Generationen zum größten Teile verloren. Ferner von Lepromgewebe her einen breiten, säurefesten Bazillus mit Vakuolen in seinem Inneren; von einem anderen Leprom her einen feineren, säurefesten Bazillus, umgeben von einer breiten, durchsichtigen Schleimhülle. Tierversuche mit Kulturen an Affen, Kaninchen und Hunden fielen negativ aus. Die Verff. wollen nicht behaupten, den Leprabazillus selbst, sondern nur einen diesem ähnlichen reinkultiviert zu haben.

E. Levy (1897) säte auf mit Blut eines Leprakranken bestrichenes Glyzerinagar Lepromgewebe aus einem Knoten an demselben Individuum. Es wuchs ein nicht recht säurefester, aber gramfester Mikroorganismus. Derselbe zeigte schlanke Stäbchen, oft mit kolbenförmigen Endanschwellungen (an die lange Form des Diphtheriebazillus erinnernd). Auch wies er verzweigte, Y-förmige Typen auf. Geimpfte Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen zeigten keine Veränderungen. Verf. will nicht behaupten, den echten Hansenschen Bazillus reingezüchtet zu haben.

Czaplewski (1898) züchtete auf koaguliertem, glyzerinisiertem Schafblutserum aus dem Nasensekret eines Leprapatienten einen an den Leprabazillus erinnernden Mikroorganismus. Derselbe wurde später in Reinkultur erhalten und auf verschiedenen Substraten fortgeleitet. Er war gramfest und zeigte in jungen Kulturen einen ziemlich hohen Grad von Alkohol- und Säureresistenz; er besaß großen Polymorphismus je nach verwendetem Substrat, Alter, Färbung usw. Unter anderem kamen

kurze Stäbchen, Stäbchen mit kolbig aufgetriebenen Enden, gabel- und Y-förmig verzweigte Bildungen vor. Tierversuche mit Kultur an Meerschweinchen, Mäusen, Kaninchen und Katzen fielen negativ aus. Als Verunreinigung erhielt Verf. Wuchs von Staphylococcus aureus sowie zur B. Friedländergruppe gehörigen Stäbchen.

Spronck (1898) gelang es, von zwei Leprafällen her, in dem einen von Leprom und Knochenmark, in dem anderen von Leprom her, auf glyzerinisierter Kartoffel Kultur eines Stäbchens mit gewissem Polymorphismus zu erhalten. Es ähnelte teils Leprabazillen, teils Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen. Entfärbte sich nach Koch-Ehrlich schneller als der Leprabazillus. Ferner wurde es stark durch Serum von Leprakranken agglutiniert. Keine Pathogenität für Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse, Katzen und Tauben.

Teich (1899) züchtete aus verschiedenem Material von 5 Leprafällen her einen gramfesten Mikroorganismus mit starkem Polymorphismus, der nach der Ansicht des Verf. von den verschiedenen Substraten abhing. Von verschiedenen Typen werden erwähnt: ein „Haufwerk" von Kokken und Stäbchen von wechselnder Länge, ferner Stäbchen ähnlich dem typischen Leprabazillus, an Diphtheriebazillen erinnernde Stäbchen, dicke, wurmförmige Bildungen. Wenigstens einige Formen zeigten einen gewissen Grad von Säurefestigkeit, indem sie nach Färbung mit Karbolfuchsin Entfärbung mit 3%igem Salzsäure-Alkohol etwa 10—15 Sekunden lang ertrugen.

Carrasquilla (1899) wandte geronnenes Menschenserum als Substrat an und erhielt auf demselben nach Saat von Lepromsaft Kultur eines, zwei Entwicklungsstadien aufweisenden, säurefesten Mikroorganismus. Dieser zeigte, nachdem er einige Zeit in Bouillon gewachsen war, Eigenbewegung. Pferde wurden mittelst des fraglichen Bakteriums immunisiert. Mit deren Serum behandelte Leprapatienten zeigten Reaktion.

Barannikow teilt während der Jahre 1899—1901 in einigen sehr kurz gefaßten Mitteilungen die Ergebnisse seiner Untersuchungen über das Verhalten des Lepramikroorganismus teils auf künstlichen Substraten, teils in Lepromgewebe mit. Eine ausführlichere Beschreibung ist seitdem nicht erschienen, was um so bedauerlicher ist, als Barannikows Untersuchungen vielleicht zu den wertvollsten gehören dürften, die jemals auf diesem Gebiete angestellt worden sind. Aus verschiedenem Material von einigen Leprafällen her gelang es ihm, Kultur eines Stäbchens zu erhalten, das in einigen Stadien Säurefestigkeit zeigte. Das Stäbchen ähnelte einerseits dem Tuberkelbazillus, andererseits dem Diphtheriebazillus. Durch seine Studien über den Lepramikroorganismus in Kultur und in Lepromgewebe ist Verf. zu der Überzeugung gekommen, daß der Lepraerreger einen sehr komplizierten Entwicklungszyklus aufzuweisen hat. B. teilt ihn in 11 säure-alkohol-feste Grundtypen mit vielen Übergangsformen ein. Die meisten dieser Typen bestehen aus stäbchen- und kokkenähnlichen Bildungen mit Kombinationsformen zwischen ihnen. „In einem seiner Entwickungsstadien verliert der Mikroorganismus voll-

ständig die Fähigkeit, die Imprägnierung mit Fuchsin (Ziehl-Neelsen) sogar bei Entfärbung mit 1%iger Schwefelsäure beizubehalten.“ In den letzten Phasen seiner Entwicklung nimmt der Lepramikroorganismus cladothrix (actinomyces)-artige Formen an. B. hat mit Kultur auch experimentelle Untersuchungen an Tieren angestellt. So erwähnt Kedrowski in seiner Abhandlung (1910), daß Barannikow einem Kaninchen in die vordere Augenkammer Kultur einer säureempfindlichen Unterart der Leprabazillen geimpft und nach einiger Zeit die Bazillen sowohl im Auge als in den inneren Organen in mehr säurefestem Zustande gefunden haben soll.

Scholtz und Klingmüller (1900) verwendeten Material von 5 jungen Fällen von ausgesprochener Lepra tuberosa. Kulturversuche auf verschiedenen Substraten wurden angestellt. Sie erhielten keinen Wuchs von säurefesten Bazillen, als „Verunreinigung“ aber Diphtherideen, Staphylokokken, Sarzinen usw.

Puschtiwoi (1900) züchtete von einem Lepra tuberosa-Falle her einen Mikroorganismus auf Kartoffelsaft. Eine Beschreibung desselben findet sich in dem kurzen Referate in Lepra Bibliotheca Internationalis nicht. Es ist mir nicht gelungen, die russische Originalarbeit zu erhalten.

Kedrowski (1901) wandte bei seinen Kulturversuchen vorzugsweise wässeriges Extrakt von Plazenta, konsolidiert mittelst Agar, an. Auf derartigem Substrat gelang es ihm, aus verschiedenem leprösen Material (von 3 Fällen her), wie Leprom, Blut, Follikelinhalt (bei Folliculitis leprosa), mehrere Sorten Bakterien zu züchten. In zweien der Fälle bestanden diese aus kleinen, kurzen, diphtheroiden Stäbchen, die morphologisch sehr an den Leprabazillus erinnerten. Bei fortgeleiteter Kultur zeigten sie je nach dem angewandten Substrat, dem Alter der Kultur usw. bedeutenden Polymorphismus. So kamen diplokokkenähnliche Typen, lange, unregelmäßig gebogene Stäbchen u. a. vor. Von dem dritten Falle her wurde Wuchs außer von kurzen, den erstgenannten ähnlichen Stäbchen auch von strahlenpilzartigen Bildungen erhalten, von denen einige Verzweigungen, andere keine solche aufwiesen.[1]) Sämtlichen reingezüchteten Mikroorganismen gemeinsam war, daß sie nicht dieselbe Säurefestigkeit wie der Leprabazillus in Geweben besaßen. Besonders in jüngeren Kulturen konnten einige derselben jedoch sich ziemlich säureresistent zeigen. Bei den verzweigten Typen traf man bisweilen Exemplare an, bei denen ein Teil des Bakteriums blaugefärbt war, ein anderer Teil eine Mischung von Blau und Rot zeigte. Mit Kultur von dieser verzweigten Art in einer älteren Generation, „der fast gänzlich säurebeständige Eigenschaften fehlten“, impfte Verf. ein Kaninchen, erst intrazerebral und ein Jahr später in der Bauchhöhle. Bei der Sektion, $1^1/_2$ Jahre nach der ersten Impfung, wurde ausgebreitete Verdickung der Pia mater des Rückenmarks und tuberkelähnliche Knötchen im Wurmfort-

[1]) Später züchtete K. von einem vierten Falle ein mit dem Leprabazillus morphologisch übereinstimmendes aber nicht säurefestes Stäbchen.

satz des Blinddarms angetroffen. Mikroskopisch außerdem Knötchen in den meisten inneren Organen. Sämtliche Neubildungen bestanden aus epithelioiden Zellen. Überall wurden säurefeste Bazillen angetroffen, im allgemeinen intrazellulär, und an einigen Stellen, wie in der Pia mater, in großen Massen. Aus den verschiedenen Organen wurden teils säurefeste, teils nicht säurefeste Mikroorganismen reingezüchtet. Mit Kulturen von diesen wurden zahlreiche Kaninchen und weiße Mäuse auf verschiedene Weise geimpft. Diese Tierversuche, die wie der ersterwähnte sich in des Verf.'s großer Arbeit von 1910 beschrieben finden, ergaben als Resultat disseminierte Knötchen in den inneren Organen, mikroskopisch bei einigen Tieren ähnlich Tuberkulose; bei anderen mit großen, bisweilen vakuolisierten Zellen, die zahlreiche säurefeste Bazillen enthielten wie bei menschlicher Lepra. Kedrowski meint, daß der Lepramikroorganismus aller Wahrscheinlichkeit nach zu der Streptothrix- oder Aktinomyzesgruppe zu rechnen ist, und daß er sowohl säurefeste als nicht säurefeste Lebensformen aufweist. Auf künstlichen Substraten wächst er der Regel nach in den letzteren Formen, und in den Tierorganismus eingespritzt, vermag er zu großem Teile seine säurefesten Eigenschaften zu restituieren.

Zenoni (1902, 1904) verwendete als Substrat vorzugsweise bei 55° inaktiviertes Serum von Leprapatienten. Es gelang ihm, aus verschiedenartigem leprösen Material Kultur eines polymorph wachsenden Mikroorganismus zu erhalten, der bis zu einem gewissen Grade säurefest, sowie gramfest war. Außer an Diphtheriebazillen erinnernde Typen wies er unter anderem streptokokkenähnliche Ketten und Pseudosporen auf. An einer Stelle spricht der Verf. von „l'associazione di diversi altri microorganismi, quali numerosi cocchi, protei, leptothrix, blastomiceti" usw. Bei mit Z.'s Mikroorganismus geimpften weißen Mäusen entwickelten sich längs dem Stichkanal Veränderungen, die mit säurefesten Bazillen angefüllte Zellen aufwiesen.

F. Levy (1902) züchtete aus Leprommaterial auf roter Rübe einen Mikroorganismus, der, auf Glyzerinbouillon übergeführt, sich als ein teils dem Tuberkelbazillus, teils dem Diphtheriebazillus ähnelndes Stäbchen erwies.

Van Houtum (1903) benutzte als Substrat vorzugsweise eine aus dem ceylanischen Fisch Cybium guttatum bereitete Bouillon. Es gelang ihm, aus Leprommaterial ein dem Hansenschen Bazillus morphologisch ähnliches Stäbchen reinzuzüchten. Es war jedoch weder säure- noch gramfest, gab aber mit Serum von Leprakranken Pfeiffer-Bordets Reaktion. Der Verf. glaubte zuerst den Leprabazillus reingezüchtet zu haben, nach neuen kulturellen Studien hat er indessen diese Ansicht aufgegeben.

Güberts (1903) in russischer Sprache veröffentlichte Arbeit ist mir nicht zugänglich gewesen. Aus dem Referat in Baumgartens Jahresbericht und aus Kedrowskis Abhandlung (1910) geht hervor, daß G. aus Lepromen von zwei Patienten her ein diphtheriebazillenähnliches

Stäbchen reingezüchtet hat. Dasselbe war bis zu einem gewissen Grade säurefest und konnte kolbige Anschwellungen an den Enden sowie sogar Verzweigungen aufweisen. Von einigen mit Kultur geimpften Meerschweinchen und Kaninchen erhielt ein Tier von jeder Sorte unter anderem kleine Knötchen im Oment, die beim Kaninchen zahlreiche, beim Meerschweinchen eine geringe Zahl säurefester Bazillen enthielten.

Auch betreffs Klitins (1903), gleichfalls der russischen Literatur angehörender Arbeit muß ich mich auf Kedrowski stützen. Verf. isolierte in drei Leprafällen aus Hautknoten Stäbchen, „die teilweise den diphtheroiden Bazillen, teilweise einigen Vertretern der Gruppe von säurefesten Bakterien ähnlich waren". Die Bazillen waren bis zu einem gewissen Grade säurefest. Mit Kulturen von seinen Bakterien stellte K. auch Tierversuche an. Mit derartigem Material geimpfte Kaninchen und Meerschweinchen bekamen unter anderem kleine Herde in Leber und Milz. Säurefeste Bazillen wurden teils spärlicher, teils reichlich, unter anderem in runden Haufen, die an Neissers „Globi" erinnerten, angetroffen.

Karliński (1903) züchtete aus Lepromen in 3 Fällen im Serum von auf der Haut Lepröser mittels Emplastrum Euphorbiae aufgezogenen Blasen einen schlanken Bazillus, der sich bis zur 6. Generation (etwa 7 Monate) als völlig alkohol-säurefest zeigte. Tierversuche mit demselben fielen negativ aus.

Rost (1904, 1905) rechnet den Leprabazillus zu einer Gruppe Bakterien, die er „a-chloric" nennt, da sie Chlorsalze scheuen. Er wandte in Übereinstimmung damit Substrate an, aus denen diese extrahiert worden waren, wie Destillat von Fleischextrakt, dialysiertes Agar und dialysierte Fischbouillon. Auf derartigen Substraten erhielt er leicht Wuchs eines säurefesten Stäbchens. „Over 300 cultivations having been made". Das Stäbchen kann gleich dem Tuberkelbazillus in langen verzweigten Fäden auswachsen. Aus seinem Bazillus stellte R., im großen und ganzen auf dieselbe Weise wie bei Kochs Alttuberkulin, ein Toxin, genannt „Leprolin", dar, das an einer Menge Leprapatienten geprüft wurde. In einer ganzen Reihe von Fällen wurden bedeutende Besserungen erzielt. Weiter züchtete R. (nach Bayon) im Jahre 1910 aus leprösem Material eine Streptothrix. Betreffs R.'s Impfversuche mit Kultur an Affen siehe unten.

Frank Tidswell (1904) säte Material von einem jungen, sehr bazillenreichen Leprom her in Rostsches Fleischbouillondestillat. Er erhielt Wuchs von Mikrokokken „and an occasional acid-fast bacillus having the characters of B. leprae". Die säurefesten Bazillen konnten nicht fortgeleitet werden. Verf. hält sie für die aus dem Lepromматerial übertragenen.

Deycke-Pascha und Reschad-Bei (1905) erhielten aus drei Lepromen eines Patienten mit schwerer Lepra tuberosa Reinkultur einer und derselben säure- und alkoholfesten Streptothrixart. Erster Wuchs in physiologischer NaCl-Lösung. Danach Fortleitung auf den meisten gewöhn-

lichen Substraten. In einigen älteren Kulturen zeigte sich ein weißer, „mehltauartiger" Staub, der mikroskopisch ovaläre, säurefeste, konidienähnliche Bildungen aufwies. Die Säurebeständigkeit der Streptothrixart war nicht absolut. Sie variierte nach Alter, Substrat usw. Teils mit lebender Kultur, teils mit auf analoge Weise wie Kochs Neutuberkulin dargestelltem Vakzin erzielten die Verff. bei einigen Patienten Rückgang verschiedener lepröser Veränderungen. Betreffs der reingezüchteten Streptothrixart bemerken die Verff.: „Daß sie nicht identisch mit dem Lepraerreger ist, darüber kann wohl kaum ein Zweifel bestehen". Ferner: „Es lag uns nahe anzunehmen, daß die von uns isolierte Streptothrixart insofern mit dem eigentlichen Leprabazillen in genetischem Zusammenhang stand, daß sie einen atavistischen Rückschlag auf eine ehemalige, vielleicht saprophytische, einer höher organisierten Pilzform angehörige, entwicklungsgeschichtliche Vorstufe bedeute, welche durch parasitäre Anpassung an den menschlichen Körper den bazillären Charakter des Lepraerregers angenommen hat."

Außerdem erhielten die Verff. von 9 Leprafällen her (30 Lepromen sowie Blut von einem Falle) Reinkultur einer und derselben, bis zu einem gewissen Grade säurefesten Diphtheridee. Sie erblicken in dieser die saprophytische Wuchsform des Lepramikroorganismus auf künstlichem Substrat. Mittelst verschiedener Verfahren, unter anderem durch Kultur in Sahne und auf mit Frauenmilch bestrichenem Gehirnagar, gelang es den Verff., die Diphtheridee dazu zu bringen, vollständige Säurebeständigkeit anzunehmen.

Weil (1905) züchtete aus jungen, bazillenreichen Lepromen auf verschiedenen Ei- und Serumsubstraten einen dem Leprabazillus morphologisch ähnlichen säure- und gramfesten Bazillus. Eine zweite Generation konnte Verf. nicht erhalten.

Charles Nicolle (1906) erhielt mit Gewebe von jungen, bazillenreichen Lepromen auf verschiedenartigen Substraten, wie koaguliertem Kaninchenserum, Gehirnagar und Eigelbagar, beginnenden Wuchs von säurefesten Bazillen. Eine zweite Generation gelang es nicht zu erhalten.

Clegg (1909). Aus dem Umstande, daß der Leprabazillus in den menschlichen Veränderungen überwiegend intrazellulär liegt, zog C. den Schluß, daß der Leprabazillus wahrscheinlich seine Nahrung aus den Zellprodukten bezieht. Er versuchte demgemäß sich ein Substrat zu verschaffen, das so viel wie möglich mit den natürlichen Verhältnissen übereinstimmte. In der Amöbe fand er eine mit Protoplasma und Kern versehene Zellenart, die den Vorteil besaß, sich kultivieren zu lassen. Auf Kulturen verschiedener Sorten von Amöben, die eine Zeitlang mit für die Existenz der Amöbe notwendigen Symbiosebakterien, u. a. Vibrio cholerae, zusammen gewachsen waren, übertrug Verf. Lepramaterial. Auf diese Weise erhielt er Wuchs von säurefesten, gramfesten Stäbchen. Sie wurden dann durch Erhitzen der Mischung auf 60° C während $^1/_2$ Stunde in Reinkultur gebracht. Die Stäbchen sahen morphologisch wie der Leprabazillus aus. Außerdem fanden sich einige kleine, kokkenähnliche Formen.

Bei subkutaner Injektion an Meerschweinchen erhielt Verf. lokale Veränderungen, die sowohl makroskopisch als mikroskopisch wie menschliche Lepra aussahen.

Serra (1909) kultivierte von einigen Fällen von Lepra tuberosa her anaerob ein nicht völlig säurefestes und der Gramschen Färbemethode widerstehendes, dünnes Stäbchen. Agglutinations- und Komplementbindungsversuche fielen positiv aus. Impfungen mit Kultur in die vordere Augenkammer bei Kaninchen resultierten in lokalen Knötchen, die lepröse Struktur zeigten.

Shiga (1909) züchtete aus Lepromgewebe auf mit menschlichem Blutserum versetztem Kartoffel-Glyzerinagar einen nicht säurefesten, diphtheroiden Mikroorganismus.

Currie, Brinckerhoff und Hollmann (1910) gelang es, säurefeste Bazillen aus leprösem Gewebe auf dieselbe Weise wie Clegg zu züchten.

Twort (1910) ging von dem Gedanken aus, daß der Leprabazillus zum Aufbau seines Protoplasmas dieselben chemischen Produkte braucht wie der mit ihm verwandte Tuberkelbazillus. Er wandte daher ein Eisubstrat an, versetzt mit einer gewissen Menge abgetöteter Tuberkelbazillen, die ja in ihrem Körper die nötigen Substanzen in fertig gebildetem Zustande enthalten mußten. Auf derartiges Substrat impfte er unter anderem Nasensekret von einem Leprapatienten, das vorher mit 2%iger Erikolinlösung behandelt worden war, um die anderen Bakterien zu töten. Verf. erhielt Wuchs eines säurefesten, an den Leprabazillus morphologisch völlig erinnernden Stäbchens, das auf dem fraglichen Substrat, nicht aber auf den gewöhnlichen fortgeleitet werden konnte.

Duval (1910—1912) stellte Kulturversuche mit verschiedenem leprösem Material an, zuerst mit Modifikationen der Cleggschen Amöbenmethode und dann auf einer Menge Substraten, die die Endprodukte des Eiweißmoleküls, Aminosäuren, enthielten, welch letztere nach D.'s Ansicht notwendig für den ersten Wuchs des Leprabazillus außerhalb menschlichen Gewebes sind. Aminosäuren erhielt er in dem Substrat unter anderem teils 1. indirekt durch Zusatz von Fäulnis- und anderen Bakterien mit dem Vermögen, die geimpften Gewebsstücke zu spalten, teils 2. dadurch, daß er mit Stoffen wie Tryptophan, Zystein und Leuzin verschiedene Substrate, wie Agar, reife Bananenscheiben (diese hatten außerdem den Vorteil, eine Substanz zu sein, in der ein ordentlicher Oxydationsprozeß stattfindet), tränkte. Auf diese Weise gelang es ihm, Kultur eines ganz säurefesten, gramfesten Stäbchens zu erhalten, das im großen und ganzen morphologisch mit dem Leprabazillus übereinstimmte. Einige kokkenähnliche Formen, auch diese säurefest, kamen gleichfalls vor. Betreffs der von anderen Autoren gemachten Funde nicht säurefester Mikroorganismen bei Kulturversuchen mit dem Leprabazillus äußert sich D. folgendermaßen: „Undoubtedly the non acid proof cultures that have been described by some observers are extraneous microorganisms and not B. leprae." Eine Menge Versuche, mittelst Kultur

Lepra auf Tiere zu übertragen, führte D. teils allein, teils zusammen mit Gurd aus. Meerschweinchen bekamen nach wiederholten Injektionen (subkutan und intraperitoneal) disseminierte Knötchen, wie bei Tuberkulose. Die größeren Herde waren käsig, goldgelb, die kleineren grauweiß, fest. Die Knötchen bestanden aus mononukleären Zellen, außer epithelioiden, gefüllt mit Massen von Leprabazillen. Auch weiße Mäuse und japanische Tanzmäuse bekamen Knötchen in den inneren Organen. Pferd, Ziege u. a. Tiere zeigten lokale Herde. Betreffs der Versuche D.'s an Affen siehe näheres unten.

Couret (1911) prüfte Duvals Bazillus an einer Menge kaltblütiger Tiere, wie Fröschen, Schildkröten, Schlangen und Fischen, und es gelang ihm, bei einigen derselben Veränderungen zu erhalten, die seiner Ansicht nach leprös waren.

Beauchamp Williams (1911) stellte eine Menge Kulturversuche mit Material von 5 Leprafällen her an. Er zieht aus seinen Versuchen folgenden Schluß: Der Lepramikroorganismus, „the Streptothrix leproides", ist extrem pleomorph. Er tritt auf 1. als eine nicht säurefeste Streptothrix, 2. als ein nicht säurefester diphtheroider Bazillus, der, in Wirklichkeit eine Streptothrix, imstande ist, unter gewissen Bedingungen säurefest zu werden, 3. als eine säurefeste Streptothrix, 4. als ein säurefester Bazillus, der „the broken down stage" einer Streptothrix ist. Die Streptothrixart ist gramfest. Die nicht säurefesten Bazillen können in säurefeste unter anderem durch Kultur zusammen mit Reinkultur von Amöben übergeführt werden. Nach 48 Stunden waren diese voll von säurefesten Bazillen. Meerschweinchen, subkutan mit Kultur des Mikroorganismus in säurefestem Stadium geimpft, bekamen in einigen Fällen außer Verdickung an der Injektionsstelle vergrößerte Lymphdrüsen „in various parts" und Knötchen im Oment. In sämtlichen Bildungen sowohl extra- als intrazellulär liegende Kokkobazillen. Mit aus den säurefesten Formen des kultivierten Mikroorganismus dargestelltem Vakzin gelang es W., bei einigen Leprapatienten Besserungen zu erzielen.

Bayon (1911) züchtete aus Lepromen von zwei Leprafällen eine Diphtheridee mit einer gewissen Säurebeständigkeit. Außerdem erhielt er in Kultur ein mit dem Leprabazillus morphologisch identisches, säurefestes Stäbchen. Ferner kultivierte B. eine überhaupt nicht säurefeste Streptothrix. Ratten injiziert, zerfiel dieselbe in säurefeste Stäbchen von diphtheroidem Typus. Sowohl die erstgenannte Diphtheridee als die Streptothrixart verursachten bei den Ratten lepröse Veränderungen. Besonders wurde die Tunica testis als Injektionsstelle benutzt. Durch Komplementbindungsreaktion gelang es dem Verf., einen Beweis für die Beziehung des kultivierten Mikroorganismus zur Leprakrankheit zu erbringen.

Marchoux (1911) impfte Ratten subkutan mit Nasenschleim von Leprösen und traf dann in dem Inhalt daselbst gebildeter Abszesse große Büschel von säurefesten Bazillen an. Es gelang ihm, diese ein paarmal in unreiner Kultur auf einigen von ihm verwendeten Nährböden zu erhalten.

Currie, Clegg und Hollmann (1912) setzten die Kulturversuche nach Cleggs Methode fort. Es gelang ihnen, von einer ganzen Reihe von Leprafällen her einen an den Leprabazillus erinnernden säurefesten Bazillus zu züchten. Sie studierten ihn eingehend auf verschiedenen Substraten. Serum von Pferd, immunisiert mit dem fraglichen Mikroorganismus, ergab ziemlich starke Agglutination mit dem Bazillus.

Duval und Wellman (1912) züchteten unter anderem auf einem Extrakt von menschlicher Plazenta enthaltenden Substrat mit Leichtigkeit von leprösem Gewebe herstammende säurefeste Bazillen. Deutlicher Wuchs schon nach 5—7 Tagen. Sie erhielten außerdem bei ihren Züchtungsversuchen von einem Fall her Wuchs einer nicht säurefesten Diphtheridee, die der Kedrowskis ähnelte.

Den ebenerwähnten Autoren nach sollen ferner im Jahre 1912 säurefeste, von leprösem Material herstammende Bazillen in Kultur von Rivas in Philadelphia, Thompson in Australien, Wellman in Kalifornien „and by other workers in Hawaii" erhalten worden sein.

Nakano (1912), der Leichen von japanischen Hausratten und Meerschweinchen mit leprösem Material impfte, glaubt Vermehrung der Leprabazillen (auch in verzweigten Formen) erhalten zu haben.

Laut Referat in Zentralbl. f. Bakt. 1913 haben die in Indien arbeitenden Liston und Williams (1912) von einer leprösen Milz her Reinkulturen einer Streptothrix erhalten, die auf einigen Substraten als säurefester, auf anderen als nicht säurefester Bazillus wuchs. Sie zeigte im übrigen großen Polymorphismus, indem sie als Kokken, Stäbchen und Streptothrixfäden auftrat. Mit Kultur geimpfte Meerschweinchen erhielten lokale Herde, die zu überwiegendem Teile intrazellulär liegende, säurefeste Kokkobazillen enthielten.

Machow (1913) stellte eingehende Kulturstudien über einen von Kedrowskis Stämmen an (den in dessen Arbeit 1910 als „säurebeständige Unterart" bezeichneten). Ferner erhielt er bei einer Menge mit dieser Kultur geimpfter weißer Mäuse und Kaninchen unter anderem generalisierte Knötchen in einer ganzen Reihe innerer Organe. Die Veränderungen waren aus großen endothelialen Zellen aufgebaut, die oft massenhaft säurefeste Bazillen enthielten.

Außer den jetzt angeführten Züchtungsversuchen sei noch erwähnt, daß (nach Bayon) Sticker und Dieudonné 1897 aus leprösem Material säurefeste Stäbchen gezüchtet haben sollen. Nach Jadassohn glaubt Francisco I Vildosola Leprabazillen kultiviert zu haben; Shibayama & Murata und Kino haben Diphtherideen gezüchtet. Bezançon, Griffon und Leredde ist es in mehreren Fällen gelungen „à obtenir sur sang gélosé une multiplication des bacilles ensémencés et même, dans un cas, la formation d'une colonie formée d'un bacille prenant le Ziehl et ayant les mêmes caractères que le bacille de Koch dans les cultures."

Wir kommen nun zu der experimentellen Übertragung der Lepra auf die höchststehenden Tiere, die Affen. Bevor ich in-

dessen dazu übergehe, will ich im Vorbeigehn einige der angestellten Impfversuche mit leprösem Material an einer noch höheren Art, dem Menschen, erwähnen. Derartige Impfversuche an Menschen sind von mehreren Ärzten vorgenommen worden. Die meisten gehören der vorbakteriologischen Zeit an und sind von Forschern ausgeführt worden, die von der Nichtkontagiosität der Lepra überzeugt waren.

So impfte während der Jahre 1844—1858 der Mann, den Leloir „le vénérable X" nannte (= der große Danielssen), „cherchant la cause de la lèpre qu'il étudiait avec cet acharnement qui nous a valu ses magnifiques travaux, persuadé en outre de la nature non contagieuse du mal (mais ne voulant pas néanmoins faire aux autres ce qu'il n'aurait pas voulu qu'on lui fît à lui-même)", zuerst wiederholt vergebens sich selbst mit leprösem Material und dann mit ihrer Zustimmung 20 andere Menschen, alle mit negativem Erfolg.

Profeta impfte 1868 und 1875 sich selbst, einen anderen Arzt, Dr. Cagnina, und 8 andere Menschen gleichfalls ohne Erfolg.

Negativ fielen auch Bargillis und Jitschs Inokulationsversuche aus.

Arning impfte 1884 einen auf den Sandwichinseln zum Tode verurteilten Verbrecher Keanu. Dieser erkrankte etwa vier Jahre später an ausgesprochener Lepra tuberosa. Indessen hatte Keanu einen leprösen Sohn und zwei andere leprakranke nahe Verwandte, weshalb der Einwand stets erhoben werden kann, daß K. bereits vor der Impfung infiziert gewesen ist.

Geldona ist es dagegen gelungen, auf das Kind eines Eingeborenen Lepra durch Impfung zu übertragen.

Von den bisherigen Versuchen, mit Emulsion leprösen Materials oder Implantation lepröser Gewebsstücke auf Affen Lepra zu übertragen, sind die meisten ganz mißlungen. Nur einige Forscher berichten über einigen Erfolg.

Tedeschi (1893) implantierte in den Meningealraum des Rückenmarks eines Affen Stückchen von Lepraknoten. Eine Woche später ging das Tier ein. Das Rückenmark war auf eine ziemlich lange Strecke wie eingehüllt in eine rotgelbe, weiche, aus Rund- und epithelioiden Zellen aufgebaute Masse, in welcher, wie auch in der Zerebrospinalflüssigkeit, zahllose Leprabazillen entdeckt wurden.

Babes und Kalindero führten subkutan in die Wange eines Makakus Stückchen von Lepraknoten ein. An dieser Stelle entstand nach einem Monate ein Knoten. Dieser, doppelt so groß wie das eingepflanzte Stück, wies die Charaktere eines Lepromes auf. In seiner Umgebung, namentlich längs der Gefäße und der Lymphspalten, waren mikroskopische Knötchen aufgetreten, in welchen freie oder in Endo- oder Perithelien

eingeschlossene Leprabazillen gefunden wurden. Das Versuchstier ging nach ungefähr 3 Monaten, angeblich an Tuberkulose, zugrunde.

Babes äußert sich über ihren Erfolg folgendermaßen: „Es bleibt wohl fraglich, ob es sich um eine wirkliche progressive Vermehrung der Leprabazillen oder mehr um passiv in das wuchernde Gewebe verschleppte Bazillen aus dem implantierten Gewebsstücke gehandelt habe."

Charles Nicolle impfte 1904 mit Emulsion leprösen Gewebes von einem jungen Falle von generalisierter Lepra tuberosa u. a. einen Macacus sinicus. 62 Tage nach der Inokulation trat an einer der Impfstellen, etwas vor dem einen Ohr, ein kleines subkutanes, hartes, indolentes Knötchen auf. Sechs Tage später waren auch an einer anderen Impfstelle, an der einen Ohrmuschel, zwei ganz kleine solche zu sehen.

Das präaurikulare Knötchen, welches Haselnußgröße erreichte, hatte ein Dasein von 56 Tagen, die kleineren von 37.

Die mikroskopische Untersuchung von einem am 13. Tage exzidierten Stücke des größeren Knötchens zeigte: In der Epidermis mehrere kleine Knötchen aus Anhäufungen von Lymphozyten und mononuklearen Leukozyten. Keine Riesenzellen und keine Verkäsung. Leprabazillen ziemlich spärlich, so gut wie alle in Zellen vom Typus gewöhnlicher, mononuklearer Leukozyten, von denen ein Teil jedoch größere Dimensionen zeigte. Weiter sagt Nicolle: „Nulle part, on ne trouve comme chez l'homme de ces cellules lépreuses volumineuses remplies d'un nombre prodigieux de bacteries. L'absence de ces cellules constitute la seule différence sensible entre la structure des lépromes de notre singe et celle des lépromes humains."

Marchoux und Bourret implantierten (1907) bei einem Schimpansen unter die Haut an der Hinterseite eines Ohres ein stecknadelkopfgroßes Stückchen von einem alten, bazillenarmen Leprome. An der Impfstelle entwickelte sich allmählich ein Knötchen, das bis gegen Ende des dritten Monats an Größe zunahm und dann sich etwas verkleinerte. Bei dem im Anfange des vierten Monats eingetroffenen Tode des Schimpansen war es groß wie eine plattgedrückte Bohne. Das mikroskopische Präparat zeigt, daß das Knötchen aus drei von einander gut abgegrenzten Zonen bestand. In der Mitte lag der nekrotisierte Rückstand des menschlichen Gewebes, und man sah in demselben eine geringere Anzahl von Leprabazillen. Außerhalb dieser zentralen Partie folgte ein beträchtlicher Haufen von Lymphozyten und mononuklearen Leukozyten. Die letzteren enthielten, teils im Protoplasma zerstreut, teils als wirkliche, sogenannte Globi, Hansensche Bazillen in ziemlich großer Zahl. Nach außen von dieser entzündlichen Zone hatte man organisiertes Bindegewebe, wo in einigen fixen Zellen Leprabazillen zu sehen waren. Die Verfasser sprechen sich über ihr Resultat wie folgt aus: „Il nous est impossible de nous prononcer avec quelque certitude sur l'interprétation des phénomènes que nous avons observés. La colorabilité des microbes, leur agglomération dans certaines cellules, prêcheraient en faveur d'un développement."

Silberschmidt (1909) impfte innerhalb 2 Jahre einen Pavian 57 mal, meist subkutan, mit frischem leprabazillenhaltigen, aus einem erweichten Hautknoten herstammenden Eiter. Das Tier erhielt ziemlich regelmäßig nach 8—14 Tagen an den Injektionsstellen „fibromartige Stränge", welche sich allmählich wieder zurückbildeten. Von mikroskopischer Untersuchung findet man nur folgendes erwähnt: „Der eine Tumor wurde 5 Wochen nach der Injektion exzidiert und mikroskopisch untersucht; es konnten Leprabazillen und typische Riesenzellen nachgewiesen werden."

Kitasato inokulierte 1909 einem Orangutang in die linke vordere Augenkammer eine kleine Menge der Aufschwemmung eines zerriebenen Lepraknötchens. 40 Tage später entwickelten sich auf der Irisfläche drei punktförmige, weißliche, leicht erhabene Knötchen. Nach noch einer Woche war die Zahl derselben sieben. Ihre mikroskopische Untersuchung behält sich Verf. vor.

1910 und 1911 wiederholte Nicolle zusammen mit Blaizot seine Impfversuche an Affen mit Emulsion von jungen Lepromen. Bei zwei Macaci sinici, von denen der eine unter anderem subkutan an dem einen Ohre, der andere an der Nasenspitze geimpft worden war, zeigten sich nach einer Inkubation von bzw. 39 und 45 Tagen kleine lokale Knötchen, bei dem ersteren zwei, kleiner als linsengroß, bei dem letzteren eines, das allmählich die Größe einer kleineren Erbse erreichte. Probeexzisionen aus den Knötchen am Ohre zeigten „l'aspect classique des lésions humaines". Zahlreiche säurefeste Bazillen; intra- und extrazellulär, „souvent fort nombreux (vingt, trente par cellule et davantage"). Betreffs der Knötchen von der Nase: „Même aspect sur les frottis provoqués avec le léprome du nez."

Eine subkutane Inokulation bei einem Schimpansen „a été suivie du développement d'un nodule local, puis de l'apparation dans l'épaisseur de la peau, autour du point d'entrée de l'aiguille, de plusieurs petits nodules lépreux, bientôt confluents etc." Die Läsion ging bald zurück. Von einer mikroskopischen Untersuchung wird nichts erwähnt.

Wir gelangen schließlich zu den Impfversuchen an Affen mit Kultur von aus leprösem Material reingezüchteten Bakterien. Von derartigen mit Erfolg gekrönten Versuchen liegen nur folgende vor.

Rost nahm Ende 1909 mit Kultur seines aus leprösem Material gezüchteten Mikroorganismus wiederholte Impfungen an einem Affen vor. Das Tier bekam nach einigen Monaten Fieber und weiter an verschiedenen Stellen des Körpers kleine Knötchen. Ein solches, das eiterte, zeigte im Inhalt intrazellulär liegende säurefeste Stäbchen „in parallel arrangement". Später (Februar 1910) wurde ein anderes Knötchen mikroskopisch untersucht. Verf. sagt davon: „The microscopic smears from this nodule showed numerous masses of acid-fast bacillary groups in parallel arrangements, resembling exactly specimens obtained from the

human subject.“ Das Tier ging etwa ein halbes Jahr nach der ersten Impfung ein. Keine Veränderungen der inneren Organe.

Duval (1910—1912) stellte zuerst allein, dann zusammen mit Couret seine Versuche an. Die Ursache, weshalb es mit Emulsion leprösen Gewebes und durch Implantation lepröser Gewebsstücke bei Affen nicht gelang, anders als lokale Reaktion zu erhalten, beruht nach D. (wie nach vielen anderen) wenigstens teilweise darauf, daß die Bazillen in dem leprösen Gewebe zu gering an Zahl oder zum größten Teile wenig lebenskräftig gewesen sind. Bei Macaci rhesi erhielt D. mit Kultur ($^1/_2$—1 Jahr auf künstlichem Substrat weitergezüchtet), außer Knoten an der Injektionsstelle, nach wiederholten, im allgemeinen subkutanen Injektionen deutliche Allgemeininfektion. Diese gab sich durch das Auftreten (in einem Falle nach 20, in einem anderen nach 46 Tagen) von weit von der Injektionsstelle belegenen, erythematösen, säurefesten Bazillen enthaltenden Flecken von kurzer Dauer (einige Tage) zu erkennen. Ein Affe, der mit säurefester Kultur subkutan am 17. Oktober 1910 geimpft worden war und am 16. November desselben Jahres eine vierte subkutane Injektion erhalten hatte, zeigte am 9. März 1911 im Gesichte einen erythematösen Fleck, der 2—3 Wochen bestehen blieb. Danach war das Tier scheinbar gesund bis zum 2. November 1911. Nun bildete sich am linken Auge ein Infraorbitalabszeß mit säurefesten Bazillen in polynuklearen Leukozyten. Kurz darauf über der Protuberantia occipitalis externa eine dicke subkutane Masse. Nach einigen weiteren Wochen zahlreiche kutane Knötchen am unteren Teile des Körpers; ferner wurde die eine Nasenöffnung rot und zeigte Ulzerationen. Der Affe starb am 7. Dezember 1911, also etwa 1 Jahr nach der letzten Injektion. Sektion: Der Herd am Hinterkopf zeigte unter anderem in der Tiefe eine kleinere Perforation des Schädels, so daß die daselbst verdickte Dura entblößt lag. Außer dem Infraorbitalabszeß, innerhalb dessen Gebietes, neben anderen Veränderungen, die Sphenoidal- und Lakrymalbeine nekrotisch waren, zeigte die Leiche eine akute hämorrhagische Leptomeningitis, ulzerierten Nasopharynx sowie käsige Knoten in Leber und Milz. Bei sämtlichen erwähnten Veränderungen reichlich säurefeste Bazillen und eine ähnliche Struktur wie bei menschlicher Lepra.

Wenn man bedenkt, daß über Lepra Tausende von Aufsätzen geschrieben worden sind, daß ein beträchtlicher Teil derselben außereuropäischen Zeitschriften, z. B. indischen, japanischen und australischen, angehört, die nur ausnahmsweise einem zugänglich sind, daß andere in Sprachen, wie z. B. der russischen, abgefaßt sind, deren Beherrschung neben den großen Kultursprachen nicht füglich verlangt werden kann, und daß die Referate solcher Aufsätze, wenn überhaupt vorhanden, oft unvollständig, bisweilen unrichtig sind, so dürfte es wohl ent-

schuldbar sein, wenn die obige geschichtliche Übersicht sich in manchen Hinsichten als lückenhaft herausstellen sollte.

Jedenfalls geht aber aus ihr hervor, daß eifrige Versuche gemacht worden sind, den Lepramikroorganismus zu züchten und die Lepra auf Tiere, u. a. den Affen, zu übertragen.

Indessen haben die Erfolge der verschiedenen Forscher keine so große Anerkennung gefunden, daß nicht, um nur ein Beispiel herauszugreifen, noch so spät wie 1911 in einem unserer gewöhnlichsten Lehrbücher der Bakteriologie (Kolles und Hetsch's, Kapitel Lepra) Bemerkungen zu lesen wären wie die folgenden: „Eine Züchtung der Leprabazillen ist bis jetzt nicht gelungen" und „Es ist bisher keinem Forscher gelungen, durch Übertragung von Lepraknoten, selbst wenn in ihnen massenhaft Leprabazillen enthalten waren, bei Tieren, auch nicht bei Affen, eine der Lepra ähnliche Veränderung oder überhaupt eine wirkliche Infektion, d. h. durch Vermehrung der Leprabazillen im Tierkörper bedingte spezifische Krankheitserscheinungen zu erzielen."

II. Technik.

Als ich meine Studien über die Bakteriologie der Lepra begann, waren Duvals obenerwähnte, in letzter Zeit gelieferte Beweise mir noch unbekannt, und ich war daher der Überzeugung, daß es niemandem gelungen war, Generationen hindurch aus leprösem Material Reinkulturen eines säurefesten Mikroorganismus zu züchten und dessen Identität mit dem Hansen-Neisserschen zu beweisen.

An das Vorhandensein nicht säurefester, lebenskräftiger Formen desselben glaubte ich damals überhaupt nicht. Meine erste Aufgabe war es daher, mir für meine geplanten Züchtungsversuche ein geeignetes Substrat zu verschaffen. Die allgemeinen Prinzipien, die mir damals vorschwebten, waren folgende: Gegenwart von Glyzerin, da solches das Wachstum des Verwandten des Leprabazillus, des menschlichen Tuberkuloseerregers, befördert. Ferner menschliche Eiweißstoffe und menschliche Gehirnsubstanz. Letztere teils im Hinblick darauf, daß die Lepra in der einen ihrer beiden Hauptformen vorzugsweise das Nervensystem interessiert, teils wegen des Reichtums des Gehirns an Lezithin. Als Träger menschlichen Eiweißes wählte ich zuerst bei 60° inaktiviertes Serum von Blut, das meiner eigenen Armvene entnommen war. Da ich mich nicht

der Einsicht verschließen konnte, daß es schwierig sein würde, die nötigen Quantitäten von diesem Fluidum zu beschaffen, ging ich zu menschlicher Aszitesflüssigkeit über. Diese wurde von, soweit festgestellt werden konnte, nicht tuberkulösen Patienten genommen und dann während dreier aufeinander folgender Tage ungefähr je eine Stunde auf Wasserbad bei ca. 60° Temperatur behandelt.

Die Zusammensetzung des Substrates war folgende:

In Erlenmeyerschen Kölbchen von 50 *ccm* Rauminhalt wird der Boden mit etwa bohnengroßen Stückchen menschlichen Gehirns vollständig überdeckt. 15 *ccm* schwach alkalischer Fleischbrühe mit 4% Glyzerin und 1% Traubenzucker werden zugegossen. Die Wattepfropfen werden mit Packpapier überbunden. Sterilisierung in Autoklav bei 120°. Nach Abkühlen Zusatz mit steriler Pipette von 10 *ccm* der in oben beschriebener Weise vorbehandelten Aszitesflüssigkeit. Die Kölbchen werden dann zwei Tage im Thermostat stehen gelassen. Das Substrat wird vor Aussaat des Bakterienmaterials stets auf seine Sterilität hin kontrolliert.

Dieses Substrat, in welchem auch der menschliche Tuberkelbazillus gut wächst, ist durchgehends nicht nur bei den Züchtungsversuchen mit menschlichem leprösen Material, sondern auch bei sämtlichen Züchtungen mit Material aus den verschiedenen Organen der bei meinen Tierversuchen angewandten Affen benutzt worden.

Im Hinblick auf die von den meisten Forschern gemachte Beobachtung, daß der Leprabazillus der Regel nach leichter als der Tuberkelbazillus sich mittelst Karbolfuchsin färben läßt, beschloß ich, nachdem ich einige Prüfungen an Ausstreichpräparaten von einem Leprom her angestellt hatte, Ziehl-Neelsens Methode mit folgender Modifikation anzuwenden: Färbung mit verdünntem (1 : 2) gewöhnlichen Karbolfuchsin ungefähr 5 Minuten ohne Erwärmung. Entfärbung in einer Mischung von Alkohol abs. 90 + HNO_3 10. Nachfärbung mit Löfflers Methylenblaulösung 5—10 Sek.

Diese Färbungsmethode ist die ganze Zeit über für Kulturpräparate und Ausstreichpräparate aus Geweben benutzt worden.

Die Organteile wurden in 4%iger Formalinlösung oder Formalinspiritus gehärtet. Einbettung in Paraffin. Gewöhnliche Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und v. Gieson. Spezialfärbung nach Ziehl-Neelsens für Gewebsschnitte vorgeschriebener Methode. Ferner Färbung sowohl von Gewebsschnitten als von Ausstreichpräparaten und Kulturpräparaten nach Grams Methode auf gewöhnliche Weise.

III. Kulturversuche.

Am 26. Februar 1912 erhielt ich von dem Chefarzt des schwedischen Leproseriums in Järfsö, Herrn Dr. Åkerberg, folgendes auf möglichst sterile Weise entnommene und in sterilen Gefäßen aufbewahrte Material von einem 20jährigen, seit 5—6 Jahren an florider Lepra tuberosa leidenden Patienten: 1. etwa 20 *ccm* aus der Armvene entnommenes Blut, 2. eine gut bohnengroße Exzision aus einem Leprom. Von dem Lepromstück wurde sofort mit steriler Schere ungefähr die Hälfte abgeschnitten und, mit ein paar Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung übergossen, in einem sterilen Mörser verrieben. Die auf diese Weise erhaltene Emulsion, die bei ihrer Anwendung zu Impfversuchen noch weiter mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde, zeigte in direkten Präparaten unerhörte Mengen säurefester, in Haufen liegender Bazillen. Derselbe kolossale Reichtum an säurefesten, typisch wie bei Lepra liegenden Bazillen wurde später auch in Gewebsschnitten eines kleinen, von der anderen Lepromhälfte abgenommenen und in Paraffin eingebetteten Fragments konstatiert. Nicht säurefeste Mikroorganismen waren weder in den Präparaten der Emulsion noch in den Schnitten mit Sicherheit zu entdecken. Von der nicht verriebenen Lepromhälfte wurden drei kleine Stückchen, jedes ungefähr von der Größe einer halben Erbse, abgeschnitten und in je ein Kölbchen mit einem flüssigen Substrat eingebracht. Eines der Kölbchen war statt mit Aszitesflüssigkeit mit bei 60° inaktiviertem Menschenblutserum versetzt. Von dem leprösen Blut wurden gleichfalls Aussaaten in drei Kölbchen gebracht, $^1/_2$ *ccm* in jedes. Auch von diesen Kölbchen enthielt eines Menschenblutserum anstatt Aszitesflüssigkeit. Bei sämtlichen folgenden Versuchen wurde nur das Substrat, wie es in dem Kapitel Technik beschrieben worden ist, mit Zusatz von Aszitesflüssigkeit angewandt. Die sechs Kölbchen wurden bei 37° aufbewahrt. Schon am folgenden Tage zeigten alle Kölbchen starke diffuse Trübung. Die mit Lepromgewebe besäten zeigten Wuchs, wie es schien, einer Mannigfaltigkeit von im allgemeinen stäbchenähnlichen Bakterien. Den am zahlreichsten vertretenen Typus bildeten kleine, ziemlich dicke, an Diphtheriebazillen recht sehr erinnernde, nicht säurefeste Stäbchen. Hier und da wiesen sie an der Mitte eine Einschnürung auf, so daß das Bild eines Diplobazillus oder Diplokokkus entstand. Ferner fanden sich Stäbchen von derselben Form wie die eben beschriebenen, die aber bei Färben mit Karbolfuchsin-Methylenblau blauen Bazillenkörper sowie an dem einen oder an beiden Enden eine rotviolette, runde Bil-

dung zeigten (Fig. 1). Außerdem wurden Stäbchen von der gleichen oder etwas größerer Dicke wie die kleinen angetroffen, welch letztere sie aber an Länge um das 10- oder 20fache übertrafen. Unter diesen Bildungen fanden sich einige, die bei Karbolfuchsin-Methylenblaufärbung sowohl an den Enden als im Innern des Bakterienkörpers rotviolette, runde oder mehr längliche Partien zeigten. Der Bakterienkörper war an der Stelle einer solchen Bildung oft aufgetrieben. Auch einige vereinzelte säurefeste, dem Leprabazillus völlig ähnliche Bazillen wurden angetroffen (zweifellos dieselben, die ausgesät worden waren). Was die eben erwähnten rotvioletten Produkte betrifft, so glaubte ich, daß sie das Resultat einer partiellen Säurefestigkeit seien, wie das unter anderen Kedrowski betreffs einiger von ihm rein gezüchteter Typen hervorhebt, mit denen die meinigen, seinen Abbildungen nach zu urteilen, wesentlich übereinstimmen. Da ich aber später ähnliche, genau so rotviolette, Bildungen in gewöhnlichen Löfflerschen Diphtheriebazillen, die nur mit Methylenblau gefärbt worden waren, gesehen habe, so erscheint mir die partielle Säurefestigkeit meiner eben erwähnten, aus Lepromgewebe gezüchteten Bazillen zweifelhaft. Ich erhielt nie Gelegenheit, sie in dieser Hinsicht zu prüfen, da in den folgenden Generationen die rotvioletten Bildungen sich nicht weiter zeigten.

Die Kölbchen, die mit leprösem Blut besät worden waren, zeigten eine offensichtliche Reinkultur von mehrenteils unerhört langen, große Knäuel bildenden, streptokokkenähnlichen Verbänden. Ketten fanden sich, bei denen die Anzahl der Glieder auf gut 500 Stück geschätzt werden konnte. Die Glieder hatten an den meisten Stellen deutlichen Kokkencharakter, an anderen Stellen ähnelten sie mehr kleinen, kurzen Stäbchen. Bisweilen sah man hier und da in einem Verbande größere, kugelförmige, die übrigen Glieder an Dicke bedeutend übertreffende Bildungen, an einigen Stellen verbunden durch ein äußerst schmales, fadenähnliches Zwischenglied. Ferner kamen ganz kurze Ketten vor, oft sogar nur zwei Gliedern (wie Diplokokken). An vereinzelten Stellen wurden Bälle von in eine schleimähnliche Masse eingehüllten Mikroorganismen angetroffen, die an die einzelnen Glieder in den Verbänden erinnerten. Alle eben beschriebenen Bildungen, die sich auf Fig. 2 wiederfinden, waren nicht säurefest, aber gramfest. Bisweilen — und dies zeigte sich auch mehrmals in späteren Generationen — hatte man den entschiedenen Eindruck, daß die Glieder in den streptokokkenähnlichen Verbänden durch eine schleimähnliche Substanz verbunden und von ihr umgeben wären. — Säurefeste Mikroorganismen konnten bei dieser nach 24 Stunden vorgenommenen Prüfung der mit leprösem Blut besäten

Kölbchen nicht entdeckt werden. Sie wurden in den Thermostat zurückgestellt.

Nach weiteren fünf Tagen bei Bruttemperatur zeigten zwei von den Lepromkölbchen (das, welches als Nährsubstrat Blutserum enthielt, sowie das eine der Aszitesköbchen) und ferner eines von den mit leprösem Blut besäten, Aszites enthaltenden Kölbchen augenfälligen Wuchs von säurefesten Bakterien. Dieser Wuchs nahm dann während der nächsten Tage zu. Überzeugt davon, daß die oben beschriebenen, nicht säurefesten Bakterien nichts mit Lepramikroorganismen zu tun hätten, stellte ich folgende Versuche an, durch Antiforminbehandlung der „Mischkulturen" die nicht säurefesten Bakterien zu töten. Aus einem jeden der mit Lepromgewebe und leprösem Blut besäten Kölbchen nahm ich $4^1/_2$ *ccm* Flüssigkeit und brachte sie in zwei sterile Zentrifugenröhrchen. Zu jeder wurde 0·5 *ccm* Antiformin hinzugesetzt, so daß die Mischung 10% von letzterem enthielt. Nachdem die Röhren ungefähr 2 Stunden bei Zimmerwärme gestanden hatten, wurde der Inhalt zentrifugiert. Der Bodensatz enthielt, wie sich herausstellte, außer säurefesten Bazillen gegen meine Erwartung auch die nicht säurefesten in gut färbbarem Zustande und nicht aufgelöst. Mit einem geringen Teil des Bodensatzes wurden sechs Kölbchen, drei von jeder Zentrifugenröhre her, besät. Bei Untersuchung am Tage darauf sah man keine Trübung der Flüssigkeit, und mikroskopisch konnten keine Bakterien, weder säurefeste noch nicht säurefeste, entdeckt werden. Fünf Tage danach (die Kölbchen standen die Zeit über in Thermostat bei 37°) zeigte ein Kölbchen aus jeder Gruppe schönen Wuchs von nur säurefesten Mikroorganismen. Die anderen Kölbchen waren und blieben steril. Der Wuchs der säurefesten Bakterien nahm während der nächsten Tage etwas zu. Die Flüssigkeit in den Kölbchen war diffus trübe, was vielleicht zu großem Teil auf dem Zerfall der Gehirnsubstanzstücke beruhte, denn auch die Kölbchen, die steril waren, zeigten Trübung, obwohl unbedeutendere. Die säurefesten Bakterien lagen im allgemeinen in größeren und kleineren Haufen, mit bald mehr parallel geordneten, bald einander kreuzenden Individuen. Bemerkenswert ist, daß, wenn man mit der Platinöse auf dem Boden des Kölbchens unter den Gehirnstücken herumfischte, man in der Regel bedeutend größere Mengen derselben sah, als wenn eine Probe aus der oberen Schicht der Flüssigkeit genommen wurde. Was das Aussehen dieser säurefesten Mikroorganismen betrifft, so war es vor allem ein kurzer Stäbchentypus, der das Bild beherrschte. Diese kurzen Stäbchen hatten im großen und ganzen dieselbe Dicke und Länge wie der Hansen-Neisser-sche Bazillus. Die meisten waren gerade, einige wie Komma-

bazillen gebogen. In dem Kölbchen, in welchem das Ausgangsmaterial Lepromgewebe war, wurde fast ausschließlich diese kurze Stäbchenform angetroffen. In dem Blutkölbchen dagegen (Fig. 3, 4, 5) fanden sich außerdem Typen, die doppelt bis wohl 10 mal so lang waren wie die kurzen, aber ungefähr dieselbe Dicke besaßen. Einige von den längeren waren hier und da gleichsam unterbrochen, ohne daß jedoch die verschiedenen Stücke von einander getrennt waren. Man bekam ein Bild, das sehr an das erinnert, das man erhält, wenn man eine lange Weidenrute nimmt und sie an verschiedenen Stellen knickt, so jedoch, daß die Rinde noch die winkelig zu einander geknickten Bruchstücke zusammenhält. Ferner kamen Formen vor, wo diese Fragmente wirklich von einander getrennt waren, so daß man eine Reihe von kürzeren Stäbchen erhielt. Diese lagen an anderen Stellen mehr kreuz und quer über einander wie ein Haufen Zweige. Von den verschiedenen Stäbchenelementen der Kultur hatten einige in ihrem Innern gleichsam kleine ungefärbte Lücken. Manche waren körnig, die meisten nicht. Typen wurden angetroffen, bei denen man nur eine Reihe säurefester Körner ohne Verbindungsglieder sah. Sie hatten das Aussehen eines feinen, säurefesten Streptokokkus. Von den kürzeren Formen waren einige spindelförmig an der Mitte aufgetrieben und an den Enden zugespitzt, andere spitz an dem einen Ende und beträchtlich verdickt an dem andern. Diese Verdickungen nahmen bisweilen sowohl bei den kürzeren als bei den längeren Typen den Charakter keulenähnlicher, die gewöhnliche Dicke des Bazillenkörpers vielmals übertreffender Bildungen an.

Aus dem Blutkölbchen wurden dann Impfungen in neue Kölbchen vorgenommen. In zweien von diesen kam es zu ordentlichem Wuchs von säurefesten Mikroorganismen desselben Aussehens wie die oben beschriebenen. Keine säureempfindlichen wurden angetroffen. Der Wuchs war deutlich erst nach 4—5 Tagen bei 37°. In der nächsten Generation trat gleichfalls in einigen Kölbchen Wuchs auf, obwohl bedeutend schlechterer. Die aus dem mit leprösem Blut besäten Ursprungskölbchen in Reinkultur fortgezüchteten säurefesten Bakterien erlebten bloß diese ihre 4. Generation (die Mischkultur eingerechnet); seit ihrem ersten Auftreten war da eine Zeit von ungefähr sieben Wochen verflossen. Nicht säurefeste Bakterien zeigten sich nie. Als die säurefeste Reinkultur in dem Lepromkölbchen dagegen kaum 14 Tage alt war, begannen ohne ersichtlichen Grund auch nicht säurefeste Elemente aufzutreten. Daß es sich nicht um eine aus der Luft herstammende Verunreinigung handeln konnte, war mir vor allem aus ihrem Aussehen klar. Sie lagen zu kleinen Haufen gruppiert wie die säurefesten. Einige Gruppen

bestanden wie diese aus kleinen, feinen, im allgemeinen körnigen Stäbchen. Andere Gruppen enthielten Typen ähnlich kleinen, feinen Kokken von Strepto- oder Diplotypus. Die Anzahl dieser nicht säurefesten Gruppen nahm von Tag zu Tag zu. Ich hielt sie für Degenerationsformen, die ihre Säurefestigkeit verloren hatten, von derselben Art wie die von mehreren Forschern, unter anderen Unna, in leprösem Gewebe beobachteten und für Leprabazillen gehaltenen, aber abgestorbenen oder lebensunfähigen. Um zu sehen, wie es sich in diesem Falle mit der Sache verhielt, machte ich Aussaat in mit Aszites versetzten Agar-Agar, der dann in Platten gegossen wurde. Schon nach 24 Stunden zeigten sich zahlreiche, äußerst kleine, grauliche Kolonien, die bei Färbung und mikroskopischer Untersuchung sich als aus kleinen, kokkenähnlichen Bildungen bestehend erwiesen. Diese Beobachtung ließ mich an eine Bemerkung von Kedrowski denken: „Sowohl in künstlichen Kulturen als auch im Körper des Menschen und der Tiere kann der Lepraerreger säurefest und säureempfindlich sein. Ich kann Unna nicht beistimmen, daß die in den leprösen Granulomen vorkommenden säureempfindlichen Exemplare an sich Bakterien darstellen, die ihre Lebensfähigkeit verloren haben.“ Mir begann sich nun mehr und mehr der Gedanke aufzudrängen, ob nicht doch die in meinen Ursprungskölbchen in Kultur erhaltenen nicht säurefesten Bakterien irgend einen Zusammenhang mit dem Lepramikroorganismus haben könnten. Der Typus, der mich am wenigsten interessierte, waren die von dem Lepromgewebe her erhaltenen, im allgemeinen Diphtheriebazillen ähnlichen Stäbchen. Diese hielt ich für höchst wahrscheinlich identisch mit den zuerst von Babes (schon im Februar 1889) und dann von zahlreichen anderen Forschern viel beschriebenen, aus leprösem Material reingezüchteten Diphtherideen. Mehr Interesse besaßen für mich die von dem Blut her erhaltenen, in kolossalen, streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden Mikroorganismen. Das Vorkommen nicht säurefester Streptokokken in leprösem Gewebe ist ja nichts Neues. Eine Menge Lepraforscher berichten davon. Wer aber hat wohl (außer möglicherweise Barannikow) behaupten wollen, daß sie etwas anderes als Assoziationsbakterien seien? Die Quelle in meinem Falle war Blut, unter sterilsten Kautelen aus einer Armvene entnommen, weshalb ich mit größter Wahrscheinlichkeit meinte annehmen zu dürfen, daß das fragliche Bakterium wirklich in der Blutmasse des Patienten zirkuliert hatte, obwohl es deshalb ja sehr wohl eine zufällig in die Blutbahn geschleuderte Mikrobe sein konnte, die nicht das geringste mit dem Lepramikroorganismus zu tun hatte. Noch verdächtiger wurde es mir jedoch, als ich folgenden Passus in Babes' Aufsatz Lepra in Kolle

und Wassermanns Handbuch der pathol. Mikroorganismen las. Er sagt dort im Kapitel „Bakterienassoziationen“: „Es ist noch zu betonen, daß die Bakterienassoziation namentlich mit Streptokokken oft zugleich eine ungeheuere Vermehrung der Leprabazillen zur Folge hat.“

Ich nahm nun wieder die lepröses Blut enthaltende Flasche hervor, die, seitdem sie zum ersten Male angewandt worden, im Eisschrank aufbewahrt worden war, und säte davon einen Teil in ein Kölbchen mit dem flüssigen Substrat aus. Schon am folgenden Tage, nach Aufbewahrung bei 37°, diffuse Trübung im Kölbchen. Bei mikroskopischer Untersuchung dasselbe Bild, wie es oben beschrieben worden, von unerhört langen Verbänden eines streptokokkenähnlichen, nicht säurefesten, aber gramfesten Mikroorganismus. Säurefeste Bakterien konnten nicht entdeckt werden. Aus dem Kölbchen Aussaat in Agar-Agar, der darauf in Platten gegossen wurde. Nach 24 Stunden bei 37° waren die Platten mit äußerst kleinen, graulichen Kolonien bestreut. Unter peinlichst sterilen Kautelen wurde Material aus einer solchen Kolonie genommen und in ein neues Kölbchen mit dem flüssigen Substrat eingebracht. Bei Untersuchung desselben am folgenden Tage waren streptokokkenartige, aber bedeutend kürzere Ketten ausgewachsen. Das Gleiche war dann in den folgenden Generationen der Fall. Die unerhört langen Verbände traten nie mehr auf, sondern im allgemeinen zwei (Diplotypus) bis etwa 20 Glieder, meistens in Gruppen liegend, einander kreuzend (Fig. 6). Von diesem Kölbchen wurde Material in mehrere neue Kölbchen gesät. Nach vier Tagen im Thermostat wurde an zweien der Kölbchen folgende eigentümliche Beobachtung gemacht. Außer den Gruppen von nicht säurefesten streptokokkenartigen Bildungen wurden hier und da ähnliche Gruppen von säurefesten Mikroorganismen angetroffen. Wie diese dahin gekommen waren, konnte ich nicht verstehen. In Anbetracht der peinlich sterilen Weise, in der ich das Material aus der kleinen Kolonie auf der Agarplatte entnommen hatte, erachtete ich es für ausgeschlossen, daß sowohl nicht säurefeste als säurefeste Bakterien (welch letztere übrigens, nach angestellter Prüfung, nicht auf Agar-Agar wuchsen) in das Kölbchen eingesät worden waren. Und die Annahme, daß säurefeste Bakterien innerhalb der aus nicht säurefesten Bakterien bestehenden Kolonie, in einer Art Symbiose mit diesen, gewachsen sein sollten, war meines Erachtens recht gesucht. Auch hatte ich keinen Anlaß, an aus der Luft herabgefallene Verunreinigungen zu denken. Prüfte man die entstandenen säurefesten Mikroorganismen näher, so fand man indessen noch mehr Eigentümlichkeiten als die, daß sie Säurefestigkeit besitzen. Vor allem lagen sie in Gruppen,

die in äußerst hohem Grade denen der nicht säurefesten ähnelten (Fig. 7). Unter einander lagen die einzelnen Individuen in den Gruppen beider Arten oft kreuz und quer. Die säurefesten Typen waren mehrenteils körnige Stäbchen. An einigen Stellen sah man jedoch kein Verbindungsglied zwischen den Körnern, und man hatte dann die Form eines feinen Streptokokkus. Auch wurden an einer Stelle zwei völlig säurefeste kurze Streptokokkenketten angetroffen, die morphologisch in keiner Hinsicht sich von den nicht säurefesten unterschieden (Fig. 8). Mehr und mehr wurde es mir klar, daß ein Zusammenhang zwischen den säurefesten und den nicht säurefesten bestehen müsse. Die Erscheinung, das Auftreten von säurefesten Typen in den Kölbchen, traf später nie mehr ein.

Ich verschaffte mir sodann nach Burris Tuscheverfahren eine Einbakterienkultur von dem nicht säurefesten Streptomikroorganismus. Nach vieler Mühe gelang es mir, in einem Tuschetröpfchen sicher nur ein Diploglied zu erhalten, und nachdem dieses zu einer Kolonie ausgewachsen, wurde davon wiederum Aussaat in das flüssige Substrat vorgenommen, in welchem es noch fortgepflanzt wird. Ein eingehendes Studium des Streptomikroorganismus betreffs seines Verhaltens auf verschiedenen Substraten sowie bezüglich serologischer Reaktionen habe ich noch nicht angestellt. Ich hoffe darauf ein andermal zurückkommen zu können. So viel kann ich jedoch hier schon sagen, daß er auf gewöhnlichem Agar-Agar äußerst kümmerlich in Form kleiner grauer Kolonien wächst. Bei einigen Impfungen in Traubenzuckerbouillon entstanden auf dem Boden kleine Bälle ähnlich denen, die der Aktinomyzes-Mikroorganismus in demselben Nährboden bildet, und die Flüssigkeit war im übrigen völlig klar.

Mit dem hier geschilderten Streptomikroorganismus wurden des weiteren einige Impfungen an Affen ausgeführt, um zu sehen, ob bei diesen lepröse Veränderungen zu erhalten und der Mikroorganismus dahin zu bringen wäre, sich in echte Hansen-Neissersche Leprabazillen zu transformieren. Bevor ich zu diesen und anderen Versuchen an Affen übergehe, möchte ich eine ganz zufällige Beobachtung erwähnen, betreffs deren Bedeutung ich mich gar nicht weiter äußern will. In einer sieben Wochen alten Kultur (der zweiten Generation eines mit Lepromgewebe besäten Kölbchens, in dem der Inhalt nicht mit Antiformin behandelt worden war), die bei der ersten Untersuchung, nach 1-wöchigem Stehen im Thermostat, nur die oben erwähnten nicht säurefesten Diphtherideen gezeitigt hatte, und die ich dann bei Zimmertemperatur hatte stehen lassen, wurde bei zufälliger Untersuchung eine dicke gallertige Masse in der Flüssigkeit angetroffen. Die davon

angefertigten Präparate zeigten ein nicht säurefestes, aber gramfestes Netzwerk von einem myzelpilzähnlichen Organismus mit langen, dicken Zweigen sowie hier und da, teilweise an den Zweigen sitzend, runde, kokkenähnliche Körper (Sporen?). Außerdem kamen in einigen Präparaten säurefeste Bazillen vor, einige morphologisch an den Leprabazillus erinnernd, andere beträchtlich länger, aber von ungefähr derselben Dicke. An einer Stelle (Fig. 9) wurde zwischen dem Netzwerk des Pilzes ein großes Knäuel von feinen, säurefesten Fäden, von der Dicke des Leprabazillus und von wechselnder Länge, angetroffen. Ein sicherer Übergang zwischen den nicht säurefesten und den säurefesten Fäden konnte nicht konstatiert werden, die Annahme eines Zusammenhanges zwischen ihnen liegt aber recht nahe. Bei Überimpfung in neues Kölbchen erhielt man nur Wuchs von nicht säurefesten kokkenartigen Bildungen. Ein Pilzmyzel wuchs nie aus.

IV. Impfversuche an Affen.

1. Impfversuche mit Emulsion menschlichen Lepromgewebes.

Versuch I. Am 26. Februar 1912 wurde ein junger Macacus rhesus weiblichen Geschlechts mit der im vorhergehenden Kapitel erwähnten NaCl-Lepromemulsion auf folgende Weise geimpft: 1. intraperitoneal 5 *ccm*; 2. intraneural in den N. ischiadicus dxt. 1 *ccm*; 3. subkutan auf beiden Seiten des Gesichts, ein kleines Stück von der Nase entfernt, 2 *ccm*; 4. submukös $^1/_2$ *ccm* in die Schleimhaut auf dem Boden der beiden Nasenhälften.

Zwei Tage später sah man keine Spur mehr von der Injektion her im Gesicht. Die Wunde am Schenkel heilte vollständig erst nach etwa 4 Wochen.

3. April. Das Tier ist die ganze Zeit über völlig munter gewesen. Nichts Bemerkenswertes ist beobachtet worden. Heute (am 37. Tage nach der Impfung) findet sich an der Oberlippe und Nase eine geringe diffuse, schwach rosagefärbte Schwellung. Der Affe sitzt meistens zusammengekauert. Er hat Diarrhöe.

4. April. Die Schwellung der Oberlippe und Nase hat höchst beträchtlich zugenommen. Die fraglichen Partien sind stark rosagefärbt mit Stich ins Lilafarbige. Der ganze übrige Teil des Gesichts rosagefärbt. Im übrigen wie vorher. Heute jedoch keine Diarrhöe. Als ihm Äpfel angeboten werden, kommt er völlig unbehindert herangesprungen.

5. April. Am Vormittag ungefähr derselbe Zustand wie am vorigen Tage. Um 5 Uhr nachmittags dagegen sieht man in den beiden Nasenöchern eine ziemlich spärliche Menge hell gelbgrünen Sekrets. Dasselbe verbreitet einen widerlichen Gestank und ist ziemlich zähe. Wenn man

ganz vorsichtig mit einer stumpfen Pinzette in die Nase eingeht, beginnt die Nasenschleimhaut bei Berührung sofort zu bluten. Direktpräparate von dem Nasensekret zeigen (Fig. 10) außer einer spärlichen Anzahl säurefester, extrazellulär, in Bündeln und einzeln liegender Bazillen einen gram-, aber nicht säurefesten Pilz, bestehend aus langen, gröberen und schmäleren, im allgemeinen gebogenen Fäden. Hier und da werden außerdem kokkenartige Bildungen wie Knospen an den langen Fäden sitzend (Sporen?) angetroffen. Ferner freiliegende kokkenähnliche Bildungen, vorzugsweise von Diplo- und Streptotypus.

Kultur in meinem flüssigen Substrat zeigte keinen Wuchs säurefester Bazillen. Dagegen schon am folgenden Tage nach Aufenthalt in Thermostat bei 37° reichlicher Wuchs von Streptokokken, Diplokokken sowie Stäbchen von überwiegend diphtheroidem Typus.

6. April vormittags. (Fig. 11). Die Schwellung und der Farbenton wie am Tage vorher. Die beiden Nasenlöcher fast verstopft durch zähes, stinkendes Sekret. Zu der gelbgrünen Farbe desselben ist nun ein Stich ins Braune hinzugekommen. Die Oberlippe ist auf dem Gebiet unterhalb der Nase mit einer dünnen Schicht Sekret überzogen. Als dieses entfernt wird, zeigt sich die Haut daselbst gleichsam geätzt, runzlig, von ähnlicher Farbe wie das Sekret. Bei Einführen einer stumpfen Pinzette in die Nase stößt man sofort auf entblößten Knochen. Ein kleinerer loser Knochensplitter wird angetroffen. Das Nasenseptum ist in seinem vorderen Teil perforiert. Als der Mund geöffnet wird, fällt ein Vorderzahn aus dem Oberkiefer heraus. Neben der Höhle dieses Zahnes findet sich eine andere leere Zahnalveole. Das Zahnfleisch um diese Alveolen herum ist graubraun mißfarbig. Als die Oberlippe vollständig emporgestülpt wird, trifft man an der Umbiegestelle der Schleimhaut der Oberlippe und des Oberkiefers eine schwarzbraune, brandige Masse an. Bei vorsichtigem Sondieren daselbst geht die Sonde in die Nase hinein. Die Atmung ist heute beträchtlich erschwert.

7. April. (Fig. 12.) Die Rosafärbung im Gesicht bedeutend blasser. Die Nasenöffnungen fast vollständig verstopft durch eine trockene, rostbraune, andauernd widerlich stinkende Masse. Die Schwellung von Oberlippe und Nase zurückgegangen. Die Haut der Nase mißfarbig mit einer Mischung von Schmutziggrün und Violett. Die Oberlippe gleichsam verwelkt. Die Haut dort rostbraun gefärbt. Am Lippenrande hängt ein zerfetzter Lappen. Die Atmung schnarchend. Das Tier sitzt stark zusammengekauert. Es frißt jedoch mit Begierde dargebotene Apfel.

Am 8. April morgens (42 Tage nach der Impfung) wird der Affe in sterbendem Zustand angetroffen. Tot um 11 Uhr vormittags. Der Kadaver wurde sofort auf Eis gelegt.

Sektion zwei Stunden später.

Das Tier ist gar nicht abgemagert. An den Injektionsstellen in der Gesichtshaut, am Bauch und rechten Schenkel keine Veränderungen. Die Gesichtsfarbe sehr blaß. Die Nase hochgradig eingefallen, schwarzbraun verfärbt. Die Nasenlöcher zu großem Teil mit schwarzbraunen, trockenen

Borken angefüllt. Widerlicher Gestank. Die Oberlippe fast vollständig vertrocknet auf einem Gebiet, das oben von den Nasenlöchern, unten vom Lippenrande begrenzt ist und seitwärts bis zur Gegend sich gerade vor den Eckzähnen hin erstreckt. Die Haut dort schwarzbraun verfärbt. Am Lippenrande, ungefähr in der Mitte, hängt ein schwarzbrauner, zerfetzter Lappen. Der vordere Teil des Nasenseptums, soviel man von außen sehen kann, vollständig weggefressen mit Ausnahme des schmalen Hautsaums. Überall auf dem Nasenboden vorne fühlt man unebenen, entblößten Knochen. Als die Oberlippe vollständig emporgeschlagen wird, bietet sich folgendes Bild (Fig. 13): Die Lippenschleimhaut auf dem ganzen Gebiete zwischen den beiden Eckzähnen im Oberkiefer zerfressen mit scharfer unregelmäßiger Grenze gegen die gesunde Schleimhaut. Sämtliche 4 Vorderzähne im Oberkiefer ausgefallen. Das Zahnfleisch über den vier leeren Alveolen, sowohl auf der Vorder- als auf der Hinterseite, wegulzeriert, so daß nur entblößter, zerfetzter Knochen übrig ist. Diese sämtlichen angegriffenen Partien, an Oberlippe und Oberkiefer, weisen eine zerfetzte, schwarzbraune Oberfläche auf. Im Fornix zwischen Oberlippe und Oberkiefer sieht man das von schwarzbraunen Borken überzogene Nasengerüst. Die Kommunikationsöffnung hat eine Ausdehnung ungefähr von der Breite des Nasenbodens. Nachdem der Schädel in der Sagittalebene durchsägt worden ist, sieht man folgendes (Fig. 14): Im vordersten Teil der beiden Hälften der Nase ist die Schleimhaut am Dache, an den Seiten und auf dem Grunde vollständig wegulzeriert. Das Nasenseptum innerhalb des entsprechenden Gebiets hat einen ungefähr pfennigstückgroßen Defekt. Auf dem Boden liegt die zerfetzte Oberfläche des Maxillarisknochens entblößt, gleich den anderen angegriffenen Partien nur von schwarzbraunen Massen überzogen. In diesen trifft man zwei kleine Knochensplitter an. Die Schleimhaut der Nasenmuscheln und des Nasenseptums im übrigen schwach rosafarbig. Die übrigen Organe: Gehirn, Rückenmark, N. ischiadici, die Brust- und Bauchorgane, Lymphdrüsen, Knochenmark (in den Schenkelknochen), Zunge, Rachen, Kehlkopf, Verdauungstraktus normal.

Mikroskopische Untersuchung: Nasenflügel, Oberlippe und Oberkieferknochen. Der Geschwürsboden besteht im allgemeinen aus nekrotischem Gewebe, Bindegewebe, Knochen oder Muskulatur. Die Oberlippe ist an manchen Stellen vollständig nekrotisch mit Ausnahme gewisser Haarbälge, deren Zellen noch Kernfarbe zeigen. Eine zusammenhängende Demarkationszone ist nicht vorhanden, auf der Grenze zum lebenden Gewebe und in angrenzenden Teilen desselben finden sich ziemlich reichlich kleinere Herde von polymorphkernigen Leukozyten, die teils kleine, abszeßähnliche Anhäufungen in erweiterten Lymphräumen bilden, teils das Gewebe diffus infiltrieren. Außerdem ist das Bindegewebe hier und da etwas reicher an runden oder langgestreckten Zellen mit ovalem Kern und verhältnismäßig großem Zellkörper. Diese zahlreicheren Partien haben keinerlei Ähnlichkeit mit leprösem Gewebe.

In dem nekrotischen Gewebe des einen Nasenflügels trifft man in Ziehl-Neelsenschen Präparaten reichlich recht lange, säurefeste Bazillen teils unregelmäßig verstreut oder in kleinen Häufchen, teils in Bündeln von Hunderten in kleineren und größeren Hohlräumen liegend, an (Fig. 15). Einige Bazillen sind sehr gut gefärbt, andere schlechter. Im allgemeinen sind sie körnig.

Sonst werden säurefeste Stäbchen in den angegriffenen Partien nicht angetroffen. Dagegen sind dieselben überall mehr oder weniger reichlich von langen gram- aber nicht säurefesten, oft gegliederten, bisweilen ein Filzwerk bildenden Fäden durchsetzt, die überall den Eindruck machen, daß sie einem und demselben Organismus angehören. Typen davon finden sich, die in bezug auf Schlankheit und Form im übrigen mit den säurefesten Bazillen übereinstimmen. Einige von diesen Stäbchen sind nicht-körnig, andere körnig. Ferner sieht man Körner, zwischen denen keine Zwischensubstanz entdeckt werden kann. Sie liegen so geordnet, daß Bilder von Diplo- und Streptokokken mit feineren und gröberen Kugeln entstehen. Schließlich sieht man Fäden von derselben Dicke wie die säurefesten Stäbchen, aber 2- bis 10 mal so lang, und weiter Fäden, die sowohl an Länge wie an Dicke die säurefesten etwa um das 20fache übertreffen. Diese weisen hier und da in dem Körper gleichsam ungefärbte Lücken auf. An einigen Stellen werden Pilzsporen ähnelnde Bildungen angetroffen. Die verschwärte Oberfläche ist von einer Schicht von Stäbchen verschiedener Länge und von Kokken bedeckt.

Ein dem obenerwähnten Filzwerk ähnliches, aber schöner hervortretendes Pilzmyzel wird in den Tonsillenpräparaten erhalten. In der großen Krypta (Fig. 17, Fig. 18), zu großem Teil dieselbe ausfüllend, findet sich ein Exsudat, das außer Rundzellen und roten Blutkörperchen gram-, nicht aber säurefeste, radiär wie bei Aktinomyzes angeordnete, ziemlich lange, dünne Fäden nebst Körnchen enthält.

Sonstige Organe: Nasenmuschel, Gehirn, Rückenmark, N. ischiadicus, Lunge, Leber, Milz, Niere, Pankreas, Knochenmark, Submaxillaris-, Ileozökal- und Inguinallymphdrüsen ohne bemerkenswerte Veränderungen.

Bei einem mit bazillenreicher Lepromemulsion unter anderem in der Nase geimpften Affen entwickelte sich also eine widerlich stinkende Koryza (am 39. Tage), Perforation des vorderen Teils des Nasenseptums, Perforation von der Nase aus hinab in den Raum zwischen Oberlippe und Oberkiefer, ausgebreitete Geschwürsbildung der Nasen-Oberlippenschleimhaut usw. Sowohl im Nasensekret als auch später in den angegriffenen Partien wurden außer säurefesten, extrazellulär, gewöhnlich in Haufen liegenden Bazillen ein nicht säure-, aber gramfester Pilz mit allen Übergängen von kurzen, dem Lepraerreger morphologisch ähnelnden Typen bis zu langen, dicken Fäden und überdies Kokken angetroffen.

Was an diesem Falle interessiert, ist die Absonderung eines widerlich stinkenden Sekrets an der Nase, die Perforation des vorderen Teils des Nasenseptums, die Perforation hinab in den Raum zwischen Oberlippe und Oberkiefer, die teilweise vorliegende Knochennekrose usw. Sowohl in dem Nasensekret, schon vor dem Hervortreten dieser destruktiven Prozesse, als in dem Nasenflügelgewebe wurden säurefeste Bazillen angetroffen, teils vereinzelt, teils, besonders an letzterer Stelle, in großen Haufen, jedoch überall extrazellulär. Von den Bazillen färbten sich einige gut, andere recht schlecht. Im Hinblick auf die von mehreren Forschern gemachten Beobachtungen, daß der Leprabazillus, einem Versuchstier eingespritzt, sehr lange der Einwirkung der Gewebssäfte widerstehn und sich färbbar halten kann, dürfte hier kein Zweifel darüber obwalten, daß die angetroffenen säurefesten Bazillen, wenigstens zum Teil, dieselben waren, die injiziert und auf den Lymphwegen weiter verbreitet worden waren. Als weitere Stütze dafür kann betrachtet werden, daß ein großer Teil derselben schlechte Färbbarkeit zeigte. Außer den säurefesten Bazillen wurde, die nekrotischen Gewebe durchsetzend, ein gram-, aber nicht säurefester Pilz angetroffen, der alle möglichen Übergänge von kurzen, dem Leprabazillus morphologisch ähnelnden Stäbchen bis zu langen, groben Fäden zeigte. Außerdem kokkenähnliche Bildungen, an einigen Stellen wie Knospen an Zweigen sitzend, und ferner auf den Geschwürsoberflächen Kokken und Stäbchen von verschiedener Größe. Als das Natürlichste möchte es wohl den meisten erscheinen, daß es sich hier um einen Pilz handelt, der nichts mit dem Lepraerreger zu tun hat, entweder zusammen mit dem leprösen Material eingespritzt oder ein in der Nase des Affen normal vorkommender oder zufällig hineingelangter Mikroorganismus. Was die erstangeführte Möglichkeit betrifft, so kann ich nur sagen, daß sie meines Erachtens wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, da das eingeimpfte Material Gewebsemulsion eines Leproms war, das keine Ulzeration aufwies. Um die andere Möglichkeit zu prüfen, untersuchte ich Sekret aus den Nasen einer geringeren Anzahl normaler Affen, ohne einen pilzähnlichen Mikroorganismus zu finden, obwohl ich jedoch nicht behaupten kann, daß nicht ein Teil der daselbst vorkommenden Stäbchen sehr wohl Pilzfragmente sein k ö n n t e n. Da ich mir indessen darüber klar war, daß, auch wenn ich im Nasensekret von einer großen Anzahl normaler Affen kein augenscheinliches Pilzmyzel antreffen würde, jedenfalls die M ö g l i c h k e i t nicht ausgeschlossen werden konnte, daß der bei dem Versuchsaffen angetroffene Mikroorganismus ein zufällig in die Nase gelangter wäre, so hielt ich es nicht für der Mühe wert, die oberwähnte Kontrolluntersuchung in größerer

Ausdehnung auszuführen. Indessen muß einem doch der angetroffene Mikroorganismus verdächtig erscheinen, wenn man sich an die von zahlreichen Forschern bei ihren oben relatierten Züchtungsversuchen gemachten Beobachtungen erinnert, die zu der Folgerung zwingen, wie einige der Forscher sie auch ausdrücklich gezogen haben, daß der Lepramikroorganismus zu den höherstehenden Pflanzen gehört (einige rechnen ihn zu der Aktinomyzes- oder Streptothrixgruppe). Ferner braucht man nur Beauchamp Williams Abbildungen von der von ihm aus leprösem Gewebe reingezüchteten „Streptothrix leproides" in Indian Medical Gazette, 1911, und einige der von Kedrowski von seinen Versuchstieren her reingezüchteten Mikroorganismen zu betrachten, um eine große Ähnlichkeit zwischen ihnen und meinem Pilz zu erkennen. Ein überzeugender Beweis für die Identität dieser höherstehenden Bakterien mit dem Lepramikroorganismus dürfte wohl erst durch Impfung höherstehender Tiere, wie Affen, erhalten werden können, bei denen man die Aussicht haben kann, auch klinisch als Lepra verlaufende Symptome zu erhalten. In meinem Fall gelang keine sichere Reinzüchtung des fraglichen Mikroorganismus. Auf Platten von mit Aszites versetztem Agar-Agar wuchsen nämlich nur Kokken.

Sucht man nun in dem klinischen Verlauf des Prozesses beim Affen nach einer Stütze für die Diagnose experimentelle Lepra, so läßt sich natürlich kein strenger Vergleich mit dem Verlauf bei der menschlichen Lepra anstellen. Bei dieser handelt es sich ja, auch wenn man mit Sticker u. a. meint, daß die Nasenschleimhaut die Eingangspforte der Lepra oder wenigstens deren erste Lokalisation auf metastatischem Wege bildet, um eine Invasion einer verhältnismäßig geringen Anzahl Leprabazillen, während bei meinem Affen unerhörte Quantitäten wohlgefärbter Bazillen, einem jungen, in allen Beziehungen hinsichtlich der Virulenz geeigneten Leprafalle entnommen, unter anderem direkt in die Nasenschleimhaut eingeimpft worden waren.

Zweifellos finden sich indessen einige Punkte der Übereinstimmung.

Nasenlepra ist den meisten Autoren nach, die spezielle Untersuchungen in dieser Hinsicht angestellt haben, sehr gewöhnlich. So fanden Lima und de Mello dieselbe in nahezu 96% von 48 untersuchten Fällen, Glück in etwas mehr als 89% von 33 Fällen. Bei einer Durchsicht des Glückschen Vortrages auf der Leprakonferenz in Berlin 1897 findet man folgendes:

De la Sota y Lastra teilt die Schleimhautlepra in drei Stadien ein. Das dritte „tritt in der Nase, welche am

meisten verheert wird, früher als an allen anderen Schleimhäuten auf". „Aus der Nase fließt eine seröse oder blutigschleimige, widerlich riechende Flüssigkeit". „Beim Schneuzen können Knorpelstückchen, ja sogar Knochenpartikel zutage gefördert werden". „Über kurz oder lang ist das Septum perforiert, bald ist die gesamte Nasenbrücke zerstört und die Nasenflügel gehen geschwürig zugrunde."

Von Glücks eigenen Beobachtungen seien angeführt: „Die Knoten, welche an anderen Schleimhäuten, z. B. an der Zunge, lange persistieren, neigen hier (in der Nase) zum raschen Zerfall . . . ". In 46·4% der Fälle war das Septum bereits perforiert. Nur in etwa 9% wurden Knötchen angetroffen. „Gewöhnlich tritt die Perforation an der Grenze zwischen dem knöchernen und dem knorpeligen Anteile ein." „Die Verlegung der Nasengänge durch ganze „rotbraune" Borkenmassen einerseits und der häufig konstatierbare reichliche Ausfluß eines visziden, nicht selten blutig tingierten Schleimes sind weitere charakteristische Merkmale des Nasenprozesses." „. . . . ., daß alle Nasenknochen durch den Lepraprozeß leiden können".

Betreffs des Mundes führt Glück (de la Sota y Lastra zitierend) Folgendes an: „Leloir bemerkte auch, daß die vorderen Zähne, oben wie unten, durch ulzerösen Schwund des Zahnfleisches entblößt waren; . . . . ".

Aus einem der Sektionsprotokolle Glücks: „Die Oberlippe zeigt an der Übergangsstelle in die Schleimhaut des Mundes einen oberflächlichen exulzerierten Saum mit unebener, grau-braun belegter Oberfläche . . . . ".

Aus einem anderen Sektionsprotokoll: „Der Lippensaum der mäßig verdickten Oberlippe ist mit bräunlichen Borken bedeckt, die Schleimhaut daselbst oberflächlich verschwärt".

Meine Darlegungen zusammenfassend möchte ich sagen: Mir scheint es möglich, daß der Prozeß in der Nase usw. bei dem fraglichen Versuchsaffen in der Weise eingeleitet worden ist, daß die eingespritzten Leprabazillen (vielleicht nach Entwicklung) eine Ulzeration der Schleimhaut verursacht, und daß dann in der Nase vorkommende Bakterien eingegriffen und das Zerstörungswerk fortgesetzt haben (wie das wohl auch bei der Nasenlepra des Menschen geschieht).[1]) Das Vorkommen

[1]) Da ich keine Gelegenheit gehabt habe, Fälle von Nasenlepra zu sehen, sondern mich nach den in der Literatur zugänglichen Beschreibungen richten mußte, habe ich es für angezeigt erachtet, für Erfahrenere durch Abbildungen den fraglichen Prozeß zu veranschaulichen.

des Pilzmyzels scheint mir höchst bemerkenswert, da mehrere Forscher auf Grund von Kulturbeobachtungen zu der Ansicht gekommen sind, daß der Lepraerreger, außer in seiner gewöhnlichen Bazillenform, unter anderem auch als ein höherstehender, nicht säurefester Mikroorganismus auftreten kann.

Versuch II. Am 26. Februar 1912 wurde ein junger Macacus rhesus weiblichen Geschlechts mit derselben NaCl-Emulsion von Lepromgewebe, die beim Versuche I angewandt wurde, geimpft. Die Inokulation geschah auf folgende Weise: 1. intraperitoneal 5 *ccm*; 2. intraneural in den N. ischiadicus dxt. 1 *ccm*; 3. subkutan in die Haut beiderseits von der Nase 1 *ccm*; 4. submukös in die Schleimhaut auf dem Grunde jeder der beiden Nasenhälften $^1/_2$ *ccm*.

Zwei Tage nach der Impfung war jede Spur davon im Gesicht verschwunden. Die Wunde an der Injektionsstelle auf dem rechten Schenkel heilte vollständig erst nach ungefähr einem Monat.

15. April. In der Tiefe unter der Haut an dieser Impfungsstelle fühlt man einen erbsengroßen, harten, runden Knoten.

24. April. Das Tier, das die ganze Zeit über völlig munter gewesen ist, sitzt heute abends zusammengekauert und bewegt sich nur mit größter Schwierigkeit. Der Bauch ist stark aufgetrieben.

25. April (am 59. Tage) morgens. Wird tot gefunden.

Sektion sofort: Die Leiche gar nicht abgemagert. Der Bauch beträchtlich aufgetrieben. An den Impfungsstellen im Gesicht und am Bauch nichts zu sehen. An der Injektionsstelle am rechten Schenkel werden dagegen dicht unter der Haut neben einander zwei gelbweiße, harte Knötchen angetroffen, das eine gut hanfkorn-, das andere kaum stecknadelkopfgroß. Mehr in der Tiefe, in der Muskulatur neben dem N. ischiadicus, findet sich ein stecknadelkopfgroßes, gelbes käsiges Herdchen. Direktpräparate aus demselben (Karbolfuchsin-Methylenblau) zeigen zahlreiche säurefeste Stäbchen, teils vereinzelt, teils in kleineren Haufen von 2—10 Bazillen. Zellen sind in der nekrotischen Masse kaum zu sehen. An dem N. ischiadicus selbst sieht man eine ungefähr hanfkorngroße Verdickung. Der linke N. ischiadicus normal. Gehirn und Rückenmark normal.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle wird aus derselben ungefähr 50 *ccm* klare, bernsteingelbe Flüssigkeit entnommen. Die Dünndarmschlingen beträchtlich durch Gas aufgetrieben. Das Oment liegt frei ausgebreitet über den Därmen. Die Milz adhäriert teilweise an dem angrenzenden Peritoneum perietale. An der unteren Oberfläche des Zwerchfells werden vereinzelte, höchstens stecknadelkopfgroße, grauweiße, harte Knötchen beobachtet. Die beiden Pleurahöhlen sowie die Perikardialhöhle ohne fremdon Inhalt. Auf den Pleurae parietales auf beiden Seiten findet sich hier und da ein stecknadelkopfgroßes Knötchen von demselben Aussehen wie die auf der unteren Fläche des Zwerchfells.

Ähnliche Knötchen in geringer Anzahl sowohl an der rechten wie an der linken Lunge. Im unteren Lappen der rechten Lunge findet sich eine mehr als haselnußgroße, käsige Kaverne. Im Mediastinum, dicht oberhalb des Herzens, eine walnußgroße, käsig durchsetzte Lymphdrüse.

Die Milz (Fig. 19) beträchtlich vergrößert, dunkelrot, von zäher Konsistenz, vollständig durchsetzt von bis erbsengroßen, zitronengelben Herden, die meisten käsig eingeschmolzen. Außerdem in geringerer Anzahl ganz kleine, grauweiße, harte Knötchen. Die Leber nicht vergrößert. Sie zeigt vereinzelte, hanfkorngroße, gelbweiße Knötchen. An einer Stelle, an der Incisura hepatis, ein bohnengroßer käsiger Herd. Ähnliche kleine Knötchen wie in der Leber finden sich über das Oment hin und in dem Knochenmark der Schenkelknochen zerstreut. In der Gegend der Leberpforte wird eine haselnußgroße, verkäste Lymphdrüse angetroffen.

Nach Durchsägung des Schädels sieht man auf der linken unteren Nasenmuschel, die im übrigen stark gerötet ist, fünf kaum stecknadelkopfgroße, gelbe Herdchen.

Sonstige Organe: Rachen- und Verdauungstraktus, Pankreas, Nieren und Nebennieren, Inguinal- und andere nicht zuvor erwähnte Lymphdrüsen normal.

Direktpräparate von den käsigen Herden der verschiedenen Organe her: Im allgemeinen zahlreiche säurefeste Bazillen, vereinzelt und in kleineren Haufen von 2 bis etwa 10 Stück. Eine deutliche intrazelluläre Gruppierung wird nicht angetroffen. (Die Zellen fast vollständig in den nekrotischen Massen untergegangen.) In dem Nasensekret werden vereinzelte säurefeste Bazillen angetroffen.

Züchtung in meinem flüssigen Substrat: aus Nase, Herzblut, Lunge, Leber, Milz, Niere, Knochenmark. Von keinem Organ her ein deutlicher Wuchs von säurefesten Bazillen, obwohl in einigen Kölbchen vereinzelte solche angetroffen werden. Dagegen nach 24 Stunden bei 37° in sämtlichen Kölbchen Wuchs von nicht säurefesten Mikroorganismen. Nasensekret: Kokken und Stäbchen. Knochenmark: nur Diplokokken. Die übrigen Organe: teils Kokken (von Diplo- und Streptotypus), teils Stäbchen, meistens von diphtheroidem Typus.

Mikroskopische Untersuchung der verschiedenen Gewebe.

Gesichtshaut an der Injektionsstelle: normal, keine Bazillen.

Haut von der Injektionsstelle am rechten Schenkel: In dem subkutanen Gewebe liegt ein gut hanfkorngroßes, wohlabgegrenztes, in der Mitte vollständig käsig umgewandeltes Herdchen. In den äußeren Teilen desselben sind die Zellen wohlerhalten. Diese zeigen meistens einen sehr großen, runden oder polygonalen Protoplasmabauch und enthalten im allgemeinen nur einen großen, langgestreckten, runden oder eckigen Kern, der oft an der Peripherie liegt. Einige Zellen haben mehrere Kerne, 2—8, die jedoch nirgends so gelagert sind wie bei Langhansschen Riesenzellen. Ferner

finden sich kleine mononukleare Zellen mit stark dunkelgefärbtem Kern. In dem Teil des Herdes, der nicht käsig eingeschmolzen ist, finden sich zahlreiche, säurefeste, fast ausschließlich intrazellulär, in den großen Zellen (1 bis etwa 20 in jeder) liegende Bazillen. Auch im Inneren der käsigen Masse finden sich säurefeste Bazillen, in geringerer Anzahl.

Das kleinere, kaum stecknadelkopfgroße Herdchen dicht neben dem vorigen liegt gleichfalls in dem subkutanen Gewebe und besteht aus Zellen, die den eben beschriebenen ähneln. Ist teilweise nekrotisch. Keine Bazillen sind zu entdecken.

Das Herdchen in der Muskulatur, das teilweise auch käsig umgewandelt ist, zeigt denselben Bau wie das erstbeschriebene in der Subkutis. Säurefeste Bazillen intrazellulär in einer Anzahl von 1- etwa 20.

Lunge: Zahlreiche größere und kleinere Knötchen, welch letztere deutlich den interalveolaren Wänden angehören. Die Knötchen sind zusammengesetzt aus zu überwiegendem Teil sehr großen epithelioiden Zellen von runder oder polygonaler Form und mit im allgemeinen feinschaumigem Protoplasma. Die Kerne, oft an der Peripherie liegend, sind rund, länglich oder eckig. Manche von den Zellen sind mehrkernig mit 2—7 Kernen, die im Inneren des Protoplasmas, nicht am Rande wie bei den Langhansschen Riesenzellen liegen. Keine Zellen dieser letzteren Art werden angetroffen. Außer den genannten Zellen finden sich auch, besonders an der Peripherie der Knötchen, in geringerer Anzahl kleine mononukleare Zellen. Die größeren Herde sind zu großem Teil käsig umgewandelt, und man sieht in der käsigen Masse keine ganzen Zellen, sondern nur Kerne und Kernfragmente. Die großen Zellen enthalten säurefeste Bazillen in einer Anzahl von 1 bis etwa 30 Stück, im allgemeinen jedoch weniger als 10. Im Inneren der käsigen Masse werden vereinzelte säurefeste Bazillen angetroffen.

Die Leber ist durchsetzt von teils größeren, teils enormen Mengen von sehr kleinen, runden oder unregelmäßig gestalteten, scharf abgegrenzten Herdchen, welche ähnliche Zellen wie die in der Lunge zeigen. Herde von ähnlichem Zellenbau finden sich weiter in Milz, Knochenmark (aus dem Schenkelknochen), Oment, Nieren, der linken unteren Nasenmuschel und in dem adenoiden Gewebe der rechten Tonsille. Die meisten Herde von einiger Größe sind käsig degeneriert. Nirgends werden typische Langhanssche Riesenzellen angetroffen. Alle Herde der Organe enthalten zahlreiche säurefeste Bazillen (Fig. 20), zu überwiegendem Teil intrazellulär in den großen epithelioiden Zellen. Die Anzahl schwankt zwischen 1 und ungefähr 20, beträgt jedoch im allgemeinen weniger als 10 Stück. In einigen Zellen haben sie radiäre Anordnung. In den käsigen Massen vereinzelte säurefeste Bazillen.

Die Lymphdrüsen aus dem Mediastinum und aus der Gegend der Leberpforte sind zum größeren Teil käsig eingeschmolzen. Im übrigen ist das Lymphdrüsengewebe beinahe völlig von großen epithelioiden, meistenteils einkernigen Zellen ersetzt. Zahlreiche säurefeste Bazillen, 1- etwa 30, intrazellulär, in einigen Zellen mit radiärer Anord-

nung. Sonstige Organe: Stücke von Gehirn, Rückenmark, Zunge, Pankreas, Nebenniere ohne Veränderungen von Interesse.

Die Bazillen der Herde sind im allgemeinen körnig, ihrer Form nach völlig an den Lepra- (oder Tuberkel-) Bazillus erinnernd. Sie sind gramfest.

Am 25. April (unmittelbar nach der Sektion des Affen) wurden 5 Meerschweinchen subkutan in den einen Schenkel mit je 1 *ccm* einer NaCl-Emulsion eines spanischnußgroßen Stücks von der käsig durchsetzten Milz geimpft. Nach etwa 14 Tagen zeigten alle fünf in der Leistengegend oberhalb der Injektionsstelle eine ungefähr taubeneigroße Anschwellung. Bei einem der Tiere war die Haut über derselben geborsten. Bei Druck quoll eine gelbe, käsige Masse hervor. Diese zeigte in Direktpräparaten unerhörte Massen säurefester Bazillen, die in Haufen bis zu wenigstens 100 Stück lagen.

Die Tiere starben: eines am 17. Mai, zwei am 25. Mai, eines am 30. Mai und eines am 4. Juni, also nach einer Zeit, die zwischen ungefähr 3 und 5 Wochen variierte.

Bei Sektion zeigten die Meerschweinchen folgende Veränderungen: Sämtliche hatten in der rechten Leiste (der geimpften Seite) eine kaum taubeneigroße Geschwulst. Bei vier der Tiere war die Haut über derselben geplatzt, und bei Druck kam eine geringe Menge dicken, käsigen Inhalts hervor. Die Geschwulst im übrigen ziemlich hart. Bei dem fünften Tier war die Haut über der Geschwulst noch unversehrt. Man fühlte Fluktuation über einem kleineren Gebiet. Bei Ablösung der Haut zeigte es sich, daß die Geschwülste aus vergrößerten Lymphdrüsen bestanden, von denen einige käsig eingeschmolzen waren. Bei allen Tieren war die Milz etwas vergrößert, die Lungen dagegen ohne makroskopische Veränderungen. Im übrigen keine Organveränderungen.

Mikroskopische Untersuchung: Die Inguinallymphdrüsen zeigen bei allen dasselbe Bild. Das Lymphdrüsengewebe fast ganz verschwunden und durch ein gefäßreiches, von großen epithelioiden, im allgemeinen einkernigen Zellen, von runder oder polygonaler Form, aufgebautes Gewebe ersetzt. Der Kern der Zellen ist groß, rund, länglich oder eckig. Er liegt teils mehr nach dem Zentrum hin, teils nach auswärts gedrängt am Rande der Zelle. Ferner finden sich mehrkernige Zellen mit bis zu 10 Kernen, die über die Zelle hin verteilt liegen und nicht am Rande wie bei Langhansschen Riesenzellen. Diese Zellen haben im übrigen denselben Bau wie die einkernigen. Die Lymphdrüsen sind teilweise käsig umgewandelt. Bei Färbung nach Ziehl-Neelsen entdeckt man bereits bei schwacher Vergrößerung (105facher) hier und da Gebiete, die wie bespritzt mit kleinen roten Farbenpunkten sind. Bei Immersion (Fig. 21) bietet sich ein Bild ungeheurer Massen säurefester Bazillen, überwiegend intrazellulär oder wenigstens in Kontakt mit Zellen liegend, gewöhnlich in großen Haufen, einige mit bis zu etwa 100 Stück Bazillen. Dieser ungeheure Bazillenreichtum wird bei vier von den Meerschweinchen angetroffen (am schönsten jedoch bei 2 von ihnen).

Bei einem dagegen, dem einen der am 25. Mai gestorbenen, finden sich nur Bazillen in geringer Zahl, höchstens 10 in jeder Zelle. Außer den säurefesten Bazillen sieht man sowohl in den mit Methylenblau nachgefärbten Ziehl-Nelsen-Präparaten wie in Grampräparaten bei einem der Meerschweinchen, und zwar dem, welches zuletzt starb, und welches zu denen gehörte, bei denen die Haut über der Inguinalgeschwulst geborsten war, ein Netzwerk eines feinen, nicht säurefesten, gramfesten Myzeliums. Es besteht aus im allgemeinen feinen Fäden von ungefähr derselben Dicke wie die säurefesten Bazillen und einer Länge, die von der Länge dieser letzteren bis gut dem Zehnfachen derselben variiert. Hier und da an den Fäden kleine, kokkenähnliche Knospen und außerdem zahlreiche freie ebensolche kokkenähnliche Bildungen. Das Myzelium erinnert sehr an das, welches bei dem Nasenzerfallprozeß beim Affen I beobachtet wurde.

Die Milz zeigt bei allen Meerschweinchen eine großzellige Hyperplasie mit ähnlichen Zellen wie bei den Lymphdrüsen. Säurefeste Bazillen finden sich in geringer Anzahl. Da, wo sie vorkommen, liegen sie intrazellulär, 1 bis etwa 5 Stück in jeder Zelle. Leber und Lunge, die keine makroskopischen Veränderungen aufwiesen, zeigten bei allen Tieren (bei einem Meerschweinchen wurde aus Versehen die Lunge bei der Sektion nicht zur mikroskopischen Untersuchung entnommen) kleine Knötchen (in Leber zahlreiche, in Lunge sehr spärlich) von demselben Zellentypus, wie er oben bei den Lymphdrüsen beschrieben worden ist. Typische Riesenzellen nirgends. Säurefeste Bazillen in spärlicher Anzahl, intrazellulär, selten mehr als 5 in jeder Zelle. In der Lunge eines Meerschweinchens einige Zellen mit bis zu etwa 50 Stück. Die in den verschiedenen Organen gefundenen Bazillen stimmen morphologisch völlig mit dem Lepra-(oder Tuberkel-)Bazillus überein. Die Bazillen sind gramfest.

Ein mit bazillenreicher Lepromemulsion auf verschiedene Weise geimpfter Affe starb also nach 59 Tagen, außer einigen kleineren käsigen Knötchen an einer Injektionsstelle generalisierte käsige Herde in den meisten inneren Organen aufweisend. Sämtliche Veränderungen enthielten zahlreiche säurefeste, überwiegend in großen Zellen intrazellulär liegende Bazillen. Einige mit Emulsion von käsigem Material aus der Milz des Affen geimpfte Meerschweinchen starben mit Veränderungen, von denen einige (die Inguinallymphdrüsen) ein an lepröses Gewebe erinnerndes Bild, unter anderem mit Haufen von etwa 100 Stück Bazillen, aufwiesen.

Die Bedeutung der käsigen Veränderungen will ich in anderem Zusammenhange nach Versuch VI näher besprechen.

Versuch III. Am 26. Februar 1912 wurde ein junger Macacus rhesus männlichen Geschlechts, mit derselben Lepromemulsion, die in den Versuchen I und II angewendet wurde, auf folgende Weise geimpft: 1. intraperitoneal 5 *ccm*, 2. intraneural in den N. ischiadicus dext. 1 *ccm*,

3. subkutan auf beiden Seiten des Gesichts, in geringer Entfernung von der Nase, 1 *ccm*, 4. submukös $^1/_2$ *ccm* unter die Schleimhaut auf dem Grunde jeder der beiden Nasenhälften.

Schon am zweiten Tage nach der Injektion war jede Spur derselben im Gesicht vollständig verschwunden. Die Wunde, die behufs der Impfung in den N. ischiadicus auf der Hinterseite des rechten Schenkels angelegt worden war, zeigte wenig Neigung zu heilen. Sie zeigte am 12. März wulstig aufgetriebene Wundränder, und in der Tiefe derselben palpierte man ein erbsengroßes, ziemlich hartes Knötchen.

31. März. Die Wunde vollständig geheilt. Das Knötchen fühlt sich etwas kleiner an.

11. April (45. Tag). An der Injektionsstelle auf der linken Seite des Gesichts, gleich links vom Nasenrücken, hat sich allmählich ein kaum bohnengroßer, zum größeren Teil sich über das übrige Hautniveau erhebender Knoten ausgebildet. Er ist sehr hart, eben, rund und leicht gegen die Unterlage verschiebbar. Die Haut über ihm ist blauweiß und glänzend. An der Injektionsstelle in der rechten Gesichtshälfte gleich rechts vom Nasenrücken sieht man einen etwas kleineren runden Knoten. Er fühlt sich gleichfalls hart und eben an, es ist aber fast unmöglich, ihn gegen die Unterlage zu verschieben. Die Haut über demselben hat ungefähr normales Aussehen.

2. Mai (66. Tag) (Fig. 22). Der Knoten auf der linken Seite des Gesichts ist nun gut bohnengroß. Die Haut über demselben ist lebhaft gerötet. Der Knoten, der etwas weicher als vorher ist, hat sich fast pilzartig von der Umgebung abgesetzt, so daß die Ansatzfläche bedeutend schmäler als die diametral entgegengesetzte ist. Der Knoten auf der rechten Seite des Gesichtes ist bohnengroß, andauernd beträchtlich hart, nun ziemlich leicht gegen die Unterlage verschiebbar. Die Haut über demselben blaurot. Dicht unterhalb des unteren Pols dieses Knotens beginnt eine mehr diffus, parallel mit der Längsrichtung der Nase sich zum Oberlippenrande hinab erstreckende Geschwulst. Sie mißt ungefähr 2 *cm* in der Länge und gut 1 *cm* in der Breite, ist überall weich wie die übrige Haut, ausgenommen auf einer Stelle ungefähr an der Mitte, innerhalb des Gebietes der Oberlippe, wo man in der Tiefe eine erbsengroße, runde Verhärtung fühlt. Die Haut der Anschwellung zeigt einen Stich ins Blaurote.

14. Mai. Der Knoten auf der linken Seite spanischnußgroß, ziemlich weich, teilweise fluktuierend. Die Haut darüber hellrot. Bei einem ganz kleinen Einschnitt treten einige Tropfen sanguinolenten, gallertigen, dünnen Inhalts hervor. Direktpräparate aus demselben zeigen hier und da ein extrazellulär liegendes, im allgemeinen ziemlich schlecht gefärbtes säurefestes Stäbchen. Außerdem an einigen Stellen Haufen nicht säurefester Diplokokken, sowie einige vereinzelte Streptokokkenketten. Kultur in meinem flüssigen Substrat ergab keinen Wuchs von säurefesten Bazillen, nur von nicht säurefesten Kokken. Der obere Knoten auf der rechten Seite, gleichfalls spanischnußgroß, andauernd recht hart. Im

übrigen wie vorher. Der Knoten in der Oberlippe nun bohnengroß, teilweise sich über das Niveau der angrenzenden Hautpartie erhebend und sehr hart. Die obenerwähnte, denselben umgebende, diffuse Geschwulst ganz verschwunden. Probeexzision: Als bei dem nicht betäubten Affen mit dem Messer in den Knoten hineingestochen wird, reagiert er gar nicht. Desgleichen nicht im mindesten, solange beim Schneiden das Messer sich innerhalb des Gewebes des Knotens hält. Sobald es aber in gesundes Gewebe hinauskommt, macht das Tier starke Abwehrbewegungen. Desgleichen beim Anlegen der Naht. Das ausgeschnittene erbsengroße Stück zeigt eine gelbweiße, glänzende, zäh harte Schnittfläche.

Mikroskopisches. Der Knoten liegt in dem obersten Teil der Muskelschicht, so daß er sowohl nach oben als nach unten zu von Muskelfasern umgeben ist, Er ist wohl abgegrenzt, schickt aber Ausläufer hier und da in das subkutane Gewebe empor. Der Knoten wird von zahlreichen Bindegewebszügen durchkreuzt, wodurch eine, wenn auch unvollständige Teilung desselben in kleinere Partien entsteht. Die Geschwulstmasse besteht zum größten Teile aus großen Zellen von spindelförmigem und polygonalem Typus. Die meisten sind einkernig mit einem großen, runden oder länglichen Kern, der bisweilen mehr in der Mitte der Zelle, bisweilen an der Peripherie liegt. Außer den einkernigen Zellen finden sich auch mehrkernige. Man sieht große Zellen mit 2—3, bis hinauf zu 8—9 Kernen. Bei diesen letzteren liegt ein Teil der Kerne in einer Reihe längs der Peripherie, andere liegen mehr im Zentrum. Einzelne Typen finden sich auch, die sich in keiner Hinsicht von Langhansschen Riesenzellen unterscheiden. Ferner, und zwar vorzugsweise nach der Peripherie der Geschwulst hin, Haufen von kleinen mononuklearen Zellen mit tiefgefärbtem Kern und schmalem Protoplasmasaum, sowie hier und da vereinzelten Plasmazellen. An einer Stelle, ungefähr innerhalb des oberen Drittels der Geschwulst, wird ein kleinerer Herd angetroffen, der fast ausschließlich aus polynuklearen Leukozyten besteht. In der Mitte desselben eine kleine Blutung. Die Geschwulst ist gefäßreich. Weder säurefeste noch andere Bakterien sind zu entdecken.

Das Knötchen in der Tiefe der Injektionsstelle am rechten Schenkel fühlt sich jetzt nur noch so groß wie ein kleines Schrotkorn an.

31. Mai. Die beiden oberen Knoten haben an Größe bedeutend abgenommen. Der rechte obere ist nun bedeutend weicher. Probeexzision aus diesem und dem linken. Die ausgeschnittenen, ungefähr erbsengroßen, obwohl mehr länglichen Stücke zeigen eine graugelbe Schnittfläche mit einem Stich ins Rote und sind von weichelastischer Konsistenz. Das Geschwulstgewebe zeigt beim Ausschneiden dieselbe Indolenz wie der oben beschriebene Knoten in der Oberlippe. Von diesem letzteren, von dem ein Stück am 14. Mai exzidiert wurde, sieht und fühlt man keine Spur mehr.

Mikroskopische Untersuchung der exzidierten Stücke. Die Geschwulst aus der linken Seite liegt im subkutanen Gewebe; die aus der rechten Seite etwas tiefer, im oberen Teile der Muskelschicht.

Beide sind wohlbegrenzt und entsenden kleinere Ausläufer in die Umgebung. Die Geschwülste werden von ganz kurzen Bindegewebszügen durchkreuzt, jedoch nicht so, daß man von einer Zerlegung in verschiedene Abteilungen sprechen kann. Die Geschwülste sind aus derselben Zellenart aufgebaut wie der oben beschriebene Knoten in der Oberlippe, große, einkernige, spindelförmige oder polygonale Zellen; mehrkernige, spärlicher vorkommende Zellen, darunter vereinzelte Langhans'sche Riesenzellen; weiter kleine mononukleare Zellen, besonders an der Peripherie; hier und da eine Plasmazelle und vereinzelte polynukleare Leukozyten. Das Gewebe ziemlich gefäßreich. In mit Ziehl-Neelsen gefärbten Schnitten kann man erst nach langem Suchen einen vereinzelten, extrazellulär liegenden, schlecht gefärbten Bazillus entdecken. Keine nicht säurefesten Bakterien.

Nach der Exzision verschwanden die Tumorreste allmählich. Nach ungefähr anderthalb Wochen sah und fühlte man nichts mehr von ihnen. Das Gesicht zeigt dasselbe Bild wie vor der Impfung.

20. Juni (37. Tag nach der Probeexzision aus dem Knoten in der Oberlippe). Auf der rechten Seite der Oberlippe, an derselben Stelle, wo der vorhergehende, seit etwa 3 Wochen vollständig verschwundene Knoten gelegen war, wird ein kaum erbsengroßer, lebhaft geröteter, harter, sich zum größeren Teil über das Hautniveau erhebender, runder Knoten angetroffen.

17. Juli (4 Monate und 20 Tage nach der Impfung). (Fig. 23.) Der Knoten hat allmählich an Größe zugenommen. Er hat sich vorzugsweise nach oben und hinten zu ausgebreitet. Im großen und ganzen ist er ziemlich rund, ungefähr 2 *cm* im Durchmesser haltend und $^1/_2$ *cm* sich über das Hautniveau erhebend. In seinem oberen medialen Teil zeigt er Lobierung in der Weise, daß ein ungefähr erbsengroßer, durch eine feine Furche in zwei Abteilungen gespaltener Knoten daselbst einen Vorsprung aus dem übrigen Tumor bildet. Die Farbe ist rot mit einem Stich ins Braune. Er ist sehr hart und zeigt in der Mitte einen ungefähr erbsengroßen, unregelmäßig begrenzten, ziemlich seichten Defekt. Der äußere untere Umfang des Defektes ist scharf geschnitten, wie mit einem Meißel abgehauen. Der Rand hart, kallös. Der obere mediale Rand dagegen mehr buchtig, sowie dünn und unterminiert. Der Geschwürsgrund gelb-braun, nach Abwaschen eine speckige Oberfläche zeigend. Ausstreichpräparate von Schabsel aus dem Geschwürsgrunde zeigen vereinzelte säurefeste Stäbchen. Ferner wird hier und da ein nicht säurefester Diplokokkus angetroffen. — Das Knötchen an der Injektionsstelle am Schenkel ist verschwunden.

19. August. Der Affe ist die ganze Zeit über seit der Impfung völlig munter gewesen. Heute sieht er im Gesichte etwas blaß geschwollen aus und zeigt Ödem im Skrotum.

24. August. Affe tot. Sektion sofort: Das Tier unbeträchtlich abgemagert. Der Knoten in der rechten Seite des Gesichtes im großen und ganzen wie am 17. Juli, der Defekt nur ein wenig größer. Die

Schnittfläche durch den Knoten ist gelbrot, marmoriert, mit kleineren, eingeschmolzenen Partien. An den verschiedenen Impfungsstellen nichts. Gehirn und Rückenmark normal. Der N. ischiadicus dxt. ist an der Injektionsstelle spindelförmig aufgetrieben und rot. Der linke N. ischiadicus normal. In der Bauchhöhle ein paar Eßlöffel gelblich opalesz-ierender, klarer Flüssigkeit. Die Pleurahöhlen und die Perikardialhöhle ohne fremden Inhalt. Die Lungen mit stecknadelkopfgroßen und kleineren, grauweißen, harten Knötchen übersät. Der größere Teil des unteren Lappens der rechten Lunge käsig umgewandelt. Die Leber und die Milz durchsetzt von erbsengroßen und kleineren, gelblichen Knoten, die größeren käsig eingeschmolzen. Ein walnußgroßes Paket käsig umgewandelter Lymphdrüsen wird nahe der Leberpforte angetroffen. Der Pankreaskopf in diesen Herd hineingezogen. In der Ileocökalgegend ein fast hühnereigroßes Paket von bis spanischnußgroßen, verkästen Lymphdrüsen. In der rechten Niere ein paar kaum erbsengroße, käsig eingeschmolzene Herde. Sowohl in der rechten wie in der linken Leiste eine erbsengroße, teilweise verkäste Lymphdrüse. Das Submaxillarisfach ausgefüllt von verkästen Lymphdrüsen. Im Knochenmark des Schenkelknochens zahlreiche, stecknadelkopfgroße, gelbe, ziemlich feste Herde. Nasenseptum, Nasenmuscheln (nach Durchsägung des Schädels), Schlundapparat und Verdauungskanal normal.

Direktpräparate von der Gesichtsgeschwulst: zahlreiche säurefeste Stäbchen, im allgemeinen nur in kleinen Gruppen von 3—4 Stück, sowie eine Menge vereinzelter. Teils intra-, teils extrazellulär. Außer den säurefesten Bakterien finden sich nicht säure-, aber gramfeste Mikroorganismen, nämlich kurze Stäbchen von genau demselben Typus wie die säurefesten, längeren Stäbchen, einige zu langen, ziemlich dicken Fäden ausgezogen. Ferner gleichsam körnige, kurze Stäbchen, Diplokokken und Streptokokken. Lunge, Leber, Milz, Knochenmark, Ileocökal- und Submaxillardrüsen: ziemlich reichlich säurefeste Bazillen, die im allgemeinen extrazellulär angetroffen werden (käsiges Gewebe mit untergegangenen Zellen).

Kultur wurde in meinem flüssigen Substrat mit Material aus Hautgeschwulst, Herzblut, Aszites, Leber, Milz und Knochenmark angestellt. Von keinem Material eigentlicher Wuchs von säurefesten Bazillen, obwohl hier und da ein solcher in den mit Leber- und Milzgewebe besäten Kölbchen angetroffen wird. Wuchs nicht säurefester Bakterien wurde in sämtlichen Kölbchen bereits nach 24 Stunden bei 37° erhalten. Von der Hautgeschwulst her gramfeste Kokken und längere und kürzere Stäbchen, einige von diphtheroidem Typus. Von den anderen Organen her gramfeste Kokken im allgemeinen von Diplotypus.

Mikroskopische Untersuchung der verschiedenen Gewebsveränderungen.

Die Gesichtsgeschwulst: Die Geschwulstmasse liegt zum überwiegenden Teile im subkutanen Gewebe und ist ziemlich wohlabgegrenzt, entsendet aber feinere, infiltrierende Züge in die Umgebung.

Sie ist durch Bänder von ziemlich dichtem Bindegewebe in kleinere Abteilungen zerlegt, von denen die größeren bereits makroskopisch als kaum hanfkorngroße, runde Inseln zu sehen sind. An einer Stelle entsprechend dem oben beschriebenen Substanzverlust in der Geschwulst, ist das Epithel verschwunden, und das dicht darunter liegende Gewebe (der Geschwürsgrund) besteht aus einer nekrotischen Masse, die aus Fibrin, roten Blutkörperchen, mono- und polynuklearen weißen Blutkörperchen nebst Kernfragmenten aufgebaut ist. Die kleineren Abteilungen der Neubildung sind aus großen epithelioiden, im allgemeinen runden Zellen zusammengesetzt. In einigen findet sich nur ein großer Kern, der entweder an der Peripherie oder mehr nach dem Zentrum zu liegt. Die meisten Zellen sind mehrkernig mit bis zu 10 Kernen, die jedoch nirgends an der Peripherie wie bei Langhansschen Riesenzellen, sondern über das Protoplasma verteilt liegen. Dieses ist in einigen Zellen deutlich vakuolisiert. Die größeren Abteilungen sind in der Mitte käsig nekrotisch. Nur an der Peripherie derselben sieht man erhaltene Zellen. Diese sind von demselben Typus wie die eben beschriebenen. In den käsigen Massen finden sich nur Kernfragmente. In den äußeren Partien der Geschwulst trifft man Haufen von kleinen mononuklearen Zellen mit stark gefärbtem Kern an. Die Geschwulst ist gefäßreich. Ziehl-Neelsen und Gram: Die großen Zellen schließen säurefeste Bazillen (Fig. 24) ein, deren Zahl zwischen 1 und etwa 30 variiert. In den Zellen, wo sie in größerer Anzahl vorhanden sind, liegen sie gewöhnlich in kleineren Haufen, zu 4—5 und mehr, über das Protoplasma hin verteilt. Auch in den käsigen Massen werden säurefeste Bazillen in ziemlich großer Anzahl angetroffen. Sie sind auch gramfest. Innerhalb des Gebietes des Geschwüres finden sich außer säurefesten Bazillen eine ganze Reihe anderer, nicht säure-, aber gramfester Bakterien. Man sieht solche, die der Form nach völlig den säurefesten gleichen, ferner längere, schmale und schließlich sehr lange und ziemlich dicke Fäden, von ähnlichem Typus wie die in den Nasenveränderungen usw. bei dem Affen im Versuch I beschriebenen. Außerdem kokkenähnliche Produkte, hauptsächlich von Diploform.

N. ischiadicus dxt.: Die äußere Nervenscheide stark verdickt, durchsetzt von kleinen mononuklearen Zellen mit tiefgefärbtem Kern. Solche auch im Innern der Nerven verbreitet. Keine Leukozyten oder andere fremde Zellformen. Keine säurefesten oder anderen Bakterien.

Lunge: Zahlreiche größere und kleinere Herde von im allgemeinen runder Form. Die größeren fast vollständig käsig umgewandelt, so daß man nur mit Kernen und Kernfragmenten vermischte nekrotische Masse findet. Erst an der äußersten Peripherie trifft man ganze Zellen an. Diese sind im allgemeinen rund oder polygonal, von mittlerer Größe, mit rundem oder eckigem, gewöhnlich nach der Peripherie der Zelle hingedrängtem Kern. Außerdem sehr große Zellen, ein Teil derselben mit mehreren, 2—4 Kernen, die nirgends am Rande, sondern mehr im Innern der Zelle liegen. Ferner kleine mononukleare Zellen. In der Umgebung der Herde sind die Alveolen beträchtlich zusammengedrängt. Die

kleinsten Knötchen sind nicht käsig degeneriert. Sie bestehen aus einem ziemlich lockeren Maschenwerk, mit Zellen der eben beschriebenen Formen (die proliferierten Zellen des Alveolargerüstes). In Ziehl-Neelsen-Präparaten sieht man intrazellulär liegende säurefeste Stäbchen, deren Anzahl zwischen 1 und etwa 30, im allgemeinen jedoch nicht mehr als 10 beträgt. An einigen Stellen liegen sie radiär angeordnet. In der käsigen Masse kaum irgendwelche Bazillen.

Leber, Milz, Niere und Knochenmark zeigen, die beiden ersteren zahlreich, die letzteren spärlicher, Herdchen von im allgemeinen runder Form und verschiedener Größe. Die größeren sind käsig nekrotisiert, so daß Zellen sich nur am Rande noch erhalten finden. Die Zellformen, die die Knötchen zusammensetzen, sind große epithelioide, runde oder polygonale Zellen mit großem, länglichem, rundem oder eckigem, oft nach der Peripherie der Zelle zu gelagertem Kern. Außer diesen einkernigen epithelioiden Zellen finden sich vereinzelte mehrkernige, etwas größer als die beschriebenen, mit 2—4 über das Protoplasma verteilten Kernen. Keine typischen Riesenzellen. Ferner kommen, und zwar besonders am Rande der Knötchen, Haufen von kleinen mononuklearen Zellen mit stark gefärbtem Kern vor. Die epithelioiden Zellen enthalten säurefeste Stäbchen gewöhnlich nur in ganz geringer Anzahl, 1—5, doch kann diese Anzahl in einigen Zellen auf etwa 30 steigen. Auch in den käsigen Massen finden sich ziemlich reichlich säurefeste Bazillen, hier extrazellulär (die Zellen sind zerfallen).

Lymphdrüsen aus der Ileocökalgegend: Das normale lymphoide Gewebe so gut wie vollständig durch käsige Massen ersetzt. Hier und da werden Inseln mit ziemlich gut erhaltenen Zellen angetroffen. Dies sind große, runde, epithelioide Zellen, einige einkernig, die meisten jedoch mit mehreren bis zu 7—10 Kernen, die nie wie in den typischen Langhansschen Riesenzellen geordnet, sondern über das Zellprotoplasma hin verteilt sind. Massen von säurefesten Bazillen werden in den Lymphdrüsen angetroffen. (Fig. 25.) Sie sind bereits bei schwacher Vergrößerung (105facher) als über das Gewebe verbreitete kleine rote Farbenfleckchen wahrnehmbar. Wo die Zellen erhalten sind, liegen die Bazillen so gut wie ausschließlich intrazellulär. Zellen finden sich mit wenigstens 40—50 Bazillen.

Lymphdrüse aus der Gegend der Leberpforte und Inguinallymphdrüsen: Dasselbe Aussehen wie die soeben beschriebenen Drüsen, säurefeste Bazillen, jedoch in bedeutend geringerer Anzahl. Sonstige Organe: Stücke von Gehirn, Rückenmark, Nasenseptum, Nasenmuschel, Zunge, Rachenschleimhaut, Pankreas ohne bemerkenswerte Veränderungen. — Die oben beschriebenen, in den verschiedenen Geweben angetroffenen säurefesten Bazillen gleichen morphologisch vollkommen Lepra- (oder Tuberkel-)Bazillen. Sie sind im allgemeinen nicht körnig, lassen sich nach Gram färben.

Bei einem unter anderem subkutan im Gesicht mit bazillenreicher Lepromemulsion geimpften Affen ent-

standen also an den Injektionsstellen Knoten, die nach vorgenommener Probeexzision, welche keine gut färbbaren säurefesten Bazillen zeigte, allmählich verschwanden. In der nicht geimpften Oberlippe entstand ferner ein kleines Knötchen, das nach Probeexzision, in der keine säurefesten Bazillen gefunden wurden, gleichfalls, wenigstens scheinbar, verschwand. Einen Monat später wurde jedoch an derselben Stelle ein ganz kleiner Knoten bemerkt, der allmählich zu einer fast zwetschkengroßen, braunroten Geschwulst, mit einer Vertiefung in der Mitte, auswuchs. Die Geschwulst war in ungefähr demselben Zustande noch bei dem etwa ein halbes Jahr nach der Impfung eingetretenen Tode des Tieres vorhanden. Schnitte aus derselben zeigten nun mikroskopisch große, meistens mehrkernige Zellen, einige mit Vakuolen. Intrazellulär in zahlreicher Menge säurefeste Bazillen, in einigen Zellen bis zu etwa 30 Stück. Im übrigen wies das Tier generalisierte, im allgemeinen käsige Veränderungen in den meisten inneren Organen auf. Die Herde enthielten im allgemeinen zahlreiche, überwiegend intrazellulär liegende, säurefeste Bazillen.

Was die große Geschwulst betrifft, so dürfte wohl nach dem klinischen Verlauf, dem histologischen Bau und der Anordnung und Lage der säurefesten Bazillen kein Zweifel darüber obwalten, daß sie ein völlig typisches Leprom wie beim Menschen war. Auf die Herde in den inneren Organen komme ich weiter unten, nach Versuch VI, zurück.

2. Impfversuch mit Reinkultur eines aus Blut eines Leprösen gezüchteten, säurefesten Stäbchens.

Versuch IV. Am 26. März 1912 wurde ein alter, männlicher Macacus rhesus mit der zweiten, etwa 14 Tage alten Generation einer der im vorigen Kapitel erwähnten, aus dem Blute eines Leprösen hergestellten, durchaus säurefesten Kulturen wie folgt geimpft: 1. intrazerebral 1 *ccm* in das linke Frontalgehirn; 2. intraneural je 2 *ccm* in die Nn. ischiadici. Die Wunden der letzteren Injektionsstellen waren erst nach etwa drei Wochen vollständig geheilt.

Am 17. Mai (52. Tage) zeigten sich auf der rechten Seite der Brust (Fig. 27), hauptsächlich längs eines Interkostalraumes von der Gegend der Mamilla an bis in die Axilla, vier gelblich-rosafarbene, scharf begrenzte, nicht erhabene, sich „landkartenartig“ ausbreitende Flecke. In den nach Skarifikation vom ausgepreßten Gewebssaft angefertigten Präparaten konnten in sehr geringer Zahl sowohl säurefeste als nicht säurefeste Mikroorganismen teils frei, teils einzeln in mononuklearen

Zellen eingeschlossen nachgewiesen werden. Die Flecke sind nach drei Tagen verschwunden.

Am 26. Mai (61. Tage) wurde bei demselben Affen ein etwa markstückgroßer, hellroter, scharf begrenzter, nicht erhabener Fleck im Gesichte an der rechten Seite in der Nähe der Nase entdeckt. (Fig. 26.) Nach zwei Tagen war er wieder ganz verschwunden. Gewebssaft vom skarifizierten Flecke zeigte in den meisten Präparaten keine Mikrobien. In einzelnen aber sowohl säurefeste als nicht säurefeste Bakterien. Ein Präparat zeigte sogar mehrere Hunderte von säurefesten Bazillen nebst wenigen nicht säurefesten (Fig. 28). Beide Arten lagen überwiegend frei, einige aber waren in mononuklearen Zellen einzeln eingeschlossen. Die säurefesten waren kürzere und längere, gerade oder krumme Stäbchen, mit oder ohne Körnung, einige mit kölbchenförmigen Anschwellungen der Enden. Die Bazillen lagen teils vereinzelt, teils in Haufen mit paralleler und gekreuzter Anordnung. Die nicht säurefesten zeigten den Typus von Diplokokken, Streptokokken und kurzen Stäbchen.

Einige Zeit vor dem Erscheinen der Flecke war im Gesichte des Affen ab und zu auftretende, diffuse „fliegende" Rötung mehrmals wahrgenommen worden.

20. August. Das Tier, das bisher gesund ausgesehen hatte, sitzt heute zusammengekauert. Bewegt sich wenig. Frißt ungern.

Derselbe Zustand dauerte dann bis zum 29. August fort. Er lag da morgens fast leblos im Käfig. Wurde chloroformiert.

Sektion sofort vorgenommen. Ziemlich mager. Die Haare auf großen Teilen des Rückens, an Armen und Beinen abgefallen. An den Injektionsstellen nichts Bemerkenswertes. Gehirn, Rückenmark, N. ischiadici, N. mediani und ulnari normal. In der Bauchhöhle finden sich etwa zwei Eßlöffel klare, bernsteingelbe Flüssigkeit. Die Pleurahöhlen und die Perikardialhöhle ohne fremden Inhalt. Die beiden Lungen, besonders die linke, durchsetzt von kleineren käsigen Herden, die stellenweise zu größeren Gruppen verschmelzen. Leber und Milz möglicherweise etwas vergrößert. In beiden Organen je etwa zehn bis erbsengroße, gelbe, teilweise käsig eingeschmolzene Knötchen. Die Milz außerdem übersät mit äußerst kleinen, zum Teil kaum sichtbaren, grauweißen Knötchen von fester Konsistenz. Ähnliche Knötchen, sowie hier und da ein etwas größeres sind über das Oment zerstreut und in äußerst großer Zahl auf den beiden Nieren vorhanden. In der Gegend der Leberpforte sowie in der rechten Axille je zwei bohnengroße, teilweise verkäste Lymphdrüsen. Sonstige Organe: Pankreas, Nebennieren, Hoden und Nebenhoden, Knochenmark (aus den Schenkelknochen), Mund, Rachen, Nase und sonstige Teile der oberen Atemwege sowie der Verdauungskanal normal.

Direktpräparate vom Nasensekret und von den verkästen Herden der verschiedenen Organe. In der Nase keine säurefesten Bazillen. Solche werden dagegen in den käsigen Massen in ziemlich geringer Anzahl und extrazellulär angetroffen.

Kultur in meinem flüssigen Substrat: von Herzblut, Leber, Milz, Knochenmark, Aszites, Harn und Nasensekret. Es gelang nicht, Wuchs von säurefesten Bazillen zu erhalten. Dagegen, bereits nach 24 Stunden bei 37°, Wuchs von gramfesten Mikroorganismen: von Herzblut und Leber Diplokokken und kurze Stäbchen; von Milz und Aszites Diplokokken; von Knochenmark und Harn kein Wuchs. Vom Nasensekret Diplokokken, Streptokokken, längere und kürzere Stäbchen. Einige der Stäbchen vom Nasensekret her sowie die aus Herzblut und Leber gezüchteten zeigten diphtheroiden Typus.

Mikroskopische Untersuchung der Organe: Gehirn, Rückenmark, N. ischiadici an den Injektionsstellen ohne Veränderungen.

Die Lungen zeigen an einigen Stellen das Bild einer katarrhalen, an anderen das einer käsigen Pneumonie. Außerdem hier und da in den Alveolarwänden ganz kleine, locker aus epithelioiden Zellen aufgebaute Knötchen. Die meisten Zellen sind einkernig mit ziemlich großem Kern von runder oder eckiger Form und haben einen ziemlich großen Protoplasmabauch. Manche Zellen weisen 2—4 Kerne in ihrem Innern auf. Keine typischen Langhansschen Riesenzellen. Stellenweise trifft man ungeheuere Haufen (sichtbar schon bei schwächerer Vergrößerung, 105-facher) säurefester, ziemlich langer Stäbchen an. Die meisten liegen extrazellulär. Einige gruppieren sich um Zellen herum, eine geringe Anzahl liegt deutlich intrazellulär.

Leber: Zahlreiche kleinere und größere Herde. Die größeren, welche käsig umgewandelt sind, zeigen nur an der Peripherie wohlerhaltene Zellen, von demselben epithelioiden Typus wie in den Lungen, sowie kleine mononukleare Zellen. Die kleinsten Knötchen sind aus epithelioiden Zellen zusammengesetzt. Große Büschel säurefester Stäbchen, von demselben Aussehen wie die in den Lungen, die meisten extrazellulär in den käsigen Massen. Eine geringe Anzahl intrazellulär.

Ähnlich gebaute Herde finden sich in Milz, Nieren und Oment zahlreich; in Knochenmark, Pankreas, Nebenhoden spärlich. Lymphdrüsen aus der Leberpforte und der rechten Achselhöhle teilweise käsig umgewandelt. Im Übrigen nichts Bemerkenswertes. Alle diese Herde enthalten hier und da in der käsigen Masse große Büschel von säurefesten, der Regel nach extrazellulär liegenden Stäbchen des oben beschriebenen Charakters. Die Stäbchen sind gramfest. Nirgends in den Herden Langhanssche Riesenzellen.

Sonstige Organe: Hoden, Nasenseptum, Nasenmuschel, Zunge ohne bemerkenswerte Veränderungen.

Bei diesem Affen, der in Gehirn und N. ischiadici mit Reinkultur eines aus leprösem Blut gezüchteten säurefesten Bazillus geimpft worden war, entstanden also auf der Brust, längs einem Interkostalraum und im Gesichte wohlbegrenzte rote Flecke von kurzer Dauer, die sowohl säurefeste als vereinzelte nicht säurefeste Bakterien ent-

hielten. Das Tier starb mit generalisierten käsigen Herden in den inneren Organen. In den Herden zahlreiche, der Regel nach extrazellulär liegende, säurefeste Bazillen.

Die Flecke in diesem Falle scheinen mir in allen Beziehungen den bei menschlicher Lepra auftretenden Flecken von kürzerer Dauer zu entsprechen. Hansen und Looft sagen in ihrer Beschreibung derselben unter anderem: „Die Flecken bleiben verschieden lange Zeit bestehen, bisweilen nur einige Tage oder sogar noch kürzere Zeit, andere bestehen mehrere Jahre.“ Ferner, daß das Gesicht zu den gewöhnlichsten Stellen gehört, wo sie auftreten. „Doch sind der Rücken und die Interkostalräume sehr oft der Sitz für Flecken“ usw.

Auf die verkästen Herde komme ich weiter unten, nach Versuch VI, zurück.

3. Impfversuche mit Reinkultur eines aus leprösem Blut gezüchteten, nicht säurefesten Mikroorganismus.

Aus einem Kölbchen mit dem aus dem Blute gezüchteten, in meinem flüssigen Substrat in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden Mikroorganismus wurde Isolierung in Agarplatten gemacht. Unter peinlichst sterilen Kautelen wurde Material von einer der am folgenden Tage aufgegangenen ganz kleinen Kolonien genommen und wieder in das flüssige Substrat gesät. In den folgenden sechs Generationen (darunter eine von vierundzwanzig Stunden auf Agar-Agar) während einer Zeit von etwa anderthalb Monaten, konnten keine säurefesten Bakterien entdeckt werden.

Versuch V. Mit einer solchen, 24 Stunden (37°) alten Kultur, die ungefähr 350,000.000 Kolonien [pro Kubikzentimeter enthielt, wurde am 6. Mai 1912 ein junger weiblicher Macacus rhesus folgendermaßen geimpft: 1. intraperitoneal 5 *ccm*, 2. intraneural in N. ischiadicus dext. 1 *ccm*, 3. subkutan auf beiden Seiten des Gesichts 1 *ccm*, 4. submukös $^1/_2$ *ccm* unter die Schleimhaut jeder Nasenhälfte.[1])

Die Wunde an der Injektionsstelle des rechten Oberschenkels war erst nach etwa vier Wochen ganz geheilt.

17. Juni. Der Affe hat während der letzten 14 Tage ab und zu kommende, diffuse, „fliegende“ Rötung im Gesicht gezeigt. Heute (42. Tag) wird folgendes bemerkt: An der Dorsalseite des ersten Interphalangealgelenkes der Mittelzehe des linken Fußes (Fig. 29) erscheint

[1]) Die mit nicht säurefesten Bakterien geimpften Affen wurden von den anderen getrennt gehalten.

eine lebhaft rote, ein wenig erhabene Partie von etwa 1 *cm* Durchmesser. Ungefähr in ihrer Mitte sieht man eine erbsengroße, grauweiße, nicht geborstene Blase, sehr an eine gewöhnliche frische Brandblase erinnernd. Der Inhalt ist schleimig, fast eiterähnlich. An der Dorsalseite des ersten Interphalangealgelenkes des vierten Fingers der rechten Hand (Fig. 30) entdeckt man eine rote, der vorigen ganz ähnliche, etwas kleinere Läsion mit einer kleinen, geborstenen Blase in der Mitte.

Direktpräparate von beiden Blasen, besonders der unverletzten (Fig. 31—36), zeigten zahlreiche nicht säurefeste Bakterien, im allgemeinen von Kokkentypus, an einzelnen Stellen jedoch auch Stäbchen. Ferner fanden sich in spärlicherer Menge völlig säurefeste, der Regel nach körnige Stäbchen, die dem Lepra- (oder Tuberkel-) Bazillus völlig glichen. Die meisten lagen ohne sicheren Kontakt mit Zellen, hier und da einige jedoch auch intrazellulär in großen, ein- oder polymorphkernigen Zellen. Ferner kamen an vereinzelten Stellen runde Bildungen vor, die zahlreiche säurefeste Bazillen enthielten, einige davon bis über 20 Stück, mit paralleler, zigarrenbündelähnlicher Anordnung (Fig. 34). Ein Zellkern war nicht zu sehen. Außer den eben beschriebenen Bakterien wurden an ein paar Stellen einige eiförmige, rote, sporenähnliche Körper angetroffen (Fig. 36). Derartige Bildungen hatte ich schon mehrmals vorher in Kulturen aus den Affenorganen beobachtet, ohne ihnen weitere Bedeutung beizumessen. Da indessen Kedrowski einige genau gleiche abgebildet hat (Taf. VII, Fig. 38a in seiner Arbeit von 1910), die von ihm in Lepradiphtherideekulturen angetroffen worden sind, erachte ich eine Erwähnung meines Fundes für angebracht. Übrigens ist es ja nicht undenkbar, daß die fraglichen Körper einen Zusammenhang mit den von vielen Forschern, auch von mir selbst (Fig. 1), bei aus leprösem Material gezüchteten sog. Diphtherideen beobachteten roten Bildungen haben. Was das gegenseitige Verhältnis zwischen den nicht säurefesten und den säurefesten Bakterien in den Blasen betrifft, so ist es an einigen Stellen derart, daß die Annahme eines Überganges der einen Art in die andere recht nahe liegt. Mehr darüber unten.

Das Tier ist ferner heute (17. Juni) beträchtlich heiser. Hat Schnupfen mit spärlichem, gelblich-grauem, nicht übelriechendem Sekret. Präparate desselben zeigen keine säurefesten Bazillen.

Einige Tage später wurde das Tier von einem anderen Affen an einem Ohr schwer gebissen. Die Wunde eiterte, und am 24. Juni abends ging das Tier ein. Außer den obenerwähnten Blasenaffektionen wurde nun auch auf der Dorsalseite des ersten Interphalangealgelenkes der Mittelzehe des rechten Fußes etwas angetroffen, was einer kleinen geborstenen Blase ähnelt. Die sogleich vorgenommene Sektion zeigte doppelseitige eitrige Pleuritis. In den Lungen mehrere erbsengroße oder etwas größere, graue, pneumonische Herde. In der rechten Leiste, in dem rechten Teil des Sakrums und in der Nähe der Injektionsstelle am N. ischiadicus dext. (also alles im Gebiete des geimpften Beines) je eine erbsengroße, verkäste Lymphdrüse. Mikroskopische Untersuchung von

Direktpräparaten: Massenhaft säurefeste Bazillen teils intrazellulär, teils frei. Nicht säurefeste Bakterien waren nicht sicher zu sehen. Alle übrigen Organe waren makroskopisch völlig normal. Direktpräparate und Kultur des Pleuraexsudates und des Inhalts der Lungenherde zeigten Abwesenheit von säurefesten Bazillen, aber scheinbare Reinkultur einer nicht säurefesten, sehr kleinen Diplobakterie. Die Todesursache war wahrscheinlich eine septische Infektion, vom gebissenen Ohre ausgegangen.

Vom Herzblut Wuchs von gramfesten Diplokokken und Streptokokken. Keine säurefesten Mikroorganismen.

Mikroskopische Untersuchung der Organe:

Haut über der Injektionsstelle am rechten Schenkel: Ein in mehrere Abschnitte geteilter, in der Kutis und der Subkutis liegender, teilweise käsiger Herd, der zum größten Teile aus mehrkernigen Zellen besteht. Ferner finden sich andere Zellen mit ziemlich großem Protoplasmakörper und einem länglichen, runden oder eckigen Kern. Keine Langhansschen Riesenzellen. Massenhaft säurefeste Bazillen, die meisten intrazellulär, bis zu etwa 30 Stück in jeder Zelle (Fig. 37). In Grampräparaten sieht man vereinzelte längere, gröbere Fäden.

Inguinallymphdrüse und Sakrallymphdrüse, beide von der rechten (geimpften) Seite: Die Drüsen teilweise verkäst, im übrigen ist das Lymphdrüsengewebe hier und da von großen ein- oder mehrkernigen epithelioiden Zellen ersetzt, die meisten mit einem großen, runden oder eckigen Kern. Keine Langhansschen Riesenzellen. Zahlreiche säurefeste Bazillen, die meisten intrazellulär liegend, in einer Anzahl von 1 bis etwa 10 in jeder Zelle (Fig. 38).

Die Blase an der rechten Hand liegt in der Subkutis. Überall an der Wand ein recht dicker, an polymorphkernigen Leukozyten und monuklearen Zellen mit kleinem Zellkörper reicher Fibrinbelag. Das anliegende Gewebe ist locker und zellenreich, besonders in den Papillen, und die Lymphräume und Blutgefäße sind weit. Nur selten kommen polymorphkernige Leukozyten vor. Kein für Lepra oder Tuberkulose spezifischer Bau des Gewebes. Die Epithelzellen sind öfters hydropisch gequollen.

Die Blase am linken Fuße ist in allem wesentlichen der an der Hand ähnlich.

Die Blase am rechten Fuße scheint im Korium entstanden zu sein. Die Reste der äußeren Wand bestehen aus nekrotischer Epidermis, der Boden aus nekrotischem Korium ohne Fibrinbelag. Im übrigen sind die Veränderungen ungefähr wie an der Hand. In keiner der Blasen werden säurefeste Bakterien angetroffen. Nur gramfeste Kokken und Stäbchen.

Lunge: Dicker, pleuritischer Belag aus mit polynuklearen Leukozyten durchsetzter Fibrinmasse. In den pneumonischen Herden der Lungen sind die Alveolen mehr oder weniger reichlich mit Zellen ausgefüllt. Diese sind teils große, blasse Zellen mit rundlichen, chromatinarmen Kernen und deutlichem Kerngerüst, teils polymorphkernige Leukozyten. Wenn die ersteren in der Mehrzahl sind, erinnert die Pneumonie

entschieden an die sog. desquamative Pneumonie beim Menschen; wenn die letzteren stark überwiegen, fast an einen kleinen Eiterherd. Auch in den entsprechenden Bronchien reichlich polymorphkernige Leukozyten. Fibrin wird nirgendwo gefunden. Keine säurefesten Bazillen, aber gramfeste Kokken (gewöhnlichen Staphylokokken ähnelnd).

Sonstige Organe: Gehirn, Rückenmark, N. ischiadicus dxt. an der Injektionsstelle, Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Pankreas, Knochenmark, alles ohne bemerkenswerte Veränderungen.

Ein mit Reinkultur des aus leprösem Blut gezüchteten, nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus geimpfter Affe zeigte also nach vorhergehenden Zeichen einer Allgemeininfektion (Rötung ab und zu im Gesicht) am 42. Tage Eruption kleiner Bläschen (auf der Dorsalseite eines Fingers und einer Zehe), die außer nicht säurefesten Mikroorganismen im allgemeinen von Kokkentypus auch sowohl extra- wie intrazellulär, sowie hier und da in einem runden Haufen liegende säurefeste Bazillen enthielt. Bei dem eine Woche später infolge eines Unfalls eingetroffenen Tode wurde (an einer Zehe) noch eine weitere (geborstene) Blase angetroffen. Ferner in der Haut an einer Injektionsstelle ein käsiger Herd sowie innerhalb des Lymphgefäßgebiets derselben Injektionsstelle einige verkäste Lymphdrüsen, erstere wie letztere zahlreiche, säurefeste, im allgemeinen intrazellulär liegende Bazillen enthaltend.

Besonders bemerkenswert in diesem Falle ist, daß das Tier nach vorgängigen deutlichen Zeichen einer Allgemeininfektion Veränderungen aufwies, die säurefeste Bazillen enthielten, trotzdem in der eingespritzten Kultur nur nicht säurefeste Mikroorganismen und zwar nur solche vom Kokken-, nicht vom Bazillentypus vorhanden gewesen waren. Geht man nun davon aus, daß die angetroffenen säurefesten Bazillen wirklich einen Zusammenhang mit dem Injektionsmaterial haben, so dürften es manche als das Wahrscheinlichste, um nicht zu sagen als „natürlich“ ansehen, daß ich mit einer Mischkultur von säurefesten und nicht säurefesten Bakterien gearbeitet habe, wenn vielleicht die ersteren auch nur äußerst spärlich vorhanden gewesen und daher nicht von mir wahrgenommen worden sind. Einer solchen Deutung kann ich indessen keinesfalls beitreten, da ich weiß, daß das Ausgangsmaterial unter peinlichst sterilen Kautelen aus einer kleinen Kolonie auf einer Agarplatte (auf welchem Substrat die säurefesten Bazillen von diesem Leprafall her übrigens nicht wuchsen) entnommen wurde, und daß dann während sechs Generationen, darunter einer auf Agar-Agar (während vierundzwanzig Stunden), nur nicht säurefeste, kokkenähnliche

Bildungen, trotz zahlreicher Untersuchungen, haben entdeckt werden können. Wenn wir nun übrigens annehmen, daß die angetroffenen Veränderungen wirklich leprös er Natur sind, wer, der auch nur elementare Kenntnisse bezüglich der Bakteriologie der Lepra besitzt, wollte im Ernst glauben, daß eine Quantität Leprabazillen, so klein, daß während sechs Generationen keine Spur von ihr wahrgenommen werden kann, die obenerwähnten Veränderungen verursacht haben sollte? Wir haben dann weiter die andere Möglichkeit, daß die Entstehung der Veränderungen überhaupt nichts mit dem Injektionsmaterial zu schaffen hat. Hiergegen kann man anführen: 1. Was hat dann die Allgemeininfektion verursacht, deren Zeichen, die ab und zu auftretende Röte im Gesicht usw., sich erst nach etwa einem Monat einstellten, und bevor das Tier noch gebissen worden war? 2. Weshalb finden sich der Hautabszeß und die verkästen Lymphdrüsen gerade nur in dem Gebiete einer Injektionsstelle?

Auf die letztere Frage kann man ja antworten, daß, da die Wunde daselbst erst nach mehreren Wochen heilte, für Tuberkel- oder andere säurefeste Bazillen Gelegenheit bestand, dort einzudringen. Nun aber zeigt die pathologisch-anatomische Untersuchung u. a. zahlreiche, zu überwiegendem Teile intrazellulär, gewöhnlich in Haufen liegende Bazillen sowohl in dem Herde in der Haut als in den Lymphdrüsen. Ferner Abwesenheit Langhansscher Riesenzellen. Ein derartiges Bild ist man nicht gewohnt bei Tuberkulose zu sehen, wohl aber bei Lepra. Die Möglichkeit, daß ein anderer, zufällig hineingelangter Bazillus als der Tuberkelbazillus diese Veränderungen hervorgerufen haben sollte, braucht man wohl nicht ernstlich weiter zu diskutieren. Was die Blasen betrifft, so läßt sich auch hier der Einwand erheben, daß es sich um eine Hauttuberkulose handeln kann. Auf folgende Umstände möchte ich zugunsten der Lepra hinweisen: 1. Das Tier war mit Kultur eines von leprösem Blut herstammenden, nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus geimpft. 2. Die Blasenaffektionen, die sich erst am 42. Tage zeigten, hatten sich offenbar ziemlich rasch gebildet (wie das ja auch bei leprösem Pemphigus geschieht), da sie zwei Tage vorher nicht haben wahrgenommen werden können. 3. Die Blasen saßen auf der Dorsalseite eines Fingers und einer Zehe, wie oft bei Nervenlepra (wozu dann noch die später bei der Sektion an einer anderen Zehe angetroffene geborstene Blase kam). 4. Die nicht geborstene Blase, die das Aussehen einer Brandblase hatte und gleich der geborstenen von einer roten Zone umgeben war, wies einen schleimigen, fast eiterähnlichen Inhalt auf (siehe unten Babes' Beschreibung des leprösen Pemphigus!). Mikro-

skopisch zeigte der Inhalt säurefeste Bazillen meistens extra-, aber auch intrazellulär und auch in runden Haufen (mit bis zu etwa 25 Stück Bazillen in einem Haufen) liegend. Außer den säurefesten Bazillen wurden ferner in reichlicher Menge nicht säurefeste Mikroorganismen, hauptsächlich von Kokkentypus (wie die eingespritzten), angetroffen. Was das gegenseitige Verhältnis der Bakterien betrifft, so sei darauf hingewiesen, daß in gleicher Weise wie bei einigen Kulturen auch hier der Verdacht eines gewissen Zusammenhanges zwischen den säure- und den nicht säurefesten besteht.

Ich weiß nun nicht, ob der aus dem leprösen Blut reingezüchtete, nicht säurefeste streptokokkenähnliche Mikroorganismus wirklich wie ein gewöhnlicher Streptokokkus gebaut ist, oder ob dies nur scheinbar der Fall ist. Wäre dem aber auch so, so scheint sogar nichts Unmögliches darin zu liegen, daß ein Stäbchen aus einem Streptokokkus entstehen könnte. So beobachtete Arloing an aus Eiter gezüchteten Streptokokken, wie aus den Ketten Bazillen entstanden, und wie die Bazillen dann wieder zu Kokken wurden.

Als Stütze für die Annahme, daß kokkenähnliche Bildungen Bazillenform annehmen können, sei die wahrscheinliche Identität der Muchschen und der Michaelidèsschen Granula mit dem Tuberkelbazillus angeführt. Ferner Lutz' und Unnas Ansicht, daß der Lepramikroorganismus kein wirklicher solider Bazillus, sondern ein säurefester Kettenkokkus (Coccothrix) ist. Weiterhin Barannikows Beobachtungen an Lepromen und Kulturen, daß der Lepramikroorganismus, der eine Mannigfaltigkeit sowohl säurefester als nicht säurefester Formen aufweist, bisweilen als Streptokokkus (säurefester?) auftritt. Was dann den Übergang von Säureunbeständigkeit zu Säurebeständigkeit betrifft, so hat man ja z. B. die Tatsache, daß in einer Tuberkelbazillenkultur zu Anfang des Wachstums auch nicht säurefeste Formen vorkommen, die dann säurefest werden. Ferner unter anderen Muchs, Ferrans und Klepzoffs experimentelle Untersuchungen über den Tuberkelbazillus in derselben Hinsicht; Kedrowskis, Deycke-Paschas und Reschad-Beis, Beauchamp Williams und Bayons obenerwähnte Versuche mit ihren aus leprösem Gewebe reingezüchteten, nicht säurefesten Bakterien. Es geht hieraus hervor, daß durchaus nichts Absurdes in der Annahme zu liegen scheint, daß die von mir eingespritzten nicht säurefesten, kokkenähnlichen Mikroorganismen in säurefeste Stäbchen übergegangen sein könnten. Eine weitere Stütze hierfür liefern meine oben angeführten, an den Kulturen gemachten Beobachtungen.

Betreffs der zu den charakteristischen Symptomen der

Nervenlepra gehörenden Blasenbildung sagt Babes in seiner bekannten Abhandlung über Lepra in Nothnagels Spezieller Pathologie, 1901, im Kapitel Nervenlepra: „Die dritte charakteristische Form der Eruption ist die Blasenbildung (der lepröse Pemphigus). Derselben gehen manchmal verschiedene Übelkeiten, Fieber oder neuralgische Schmerzen voraus, während oft ohne dieselben plötzlich eine linsen- bis hühnereigroße Blase erscheint, mit gelbem, durchsichtigem Inhalt, ohne jede Reaktionserscheinung; erst nach einigen Stunden erscheint um dieselbe ein rötlicher Ring, indem sich die Blase vergrößert und der Inhalt trübe, selbst eiterig wird. Die Blasen platzen häufig" etc. Ferner: „Da nun in den Blasen, namentlich wenn sie vereitern, manchmal Leprabazillen nachweisbar sind" etc. „Die Blasen sind seltener im Gesichte zu finden, gewöhnlich erscheinen sie an den Extremitäten, in der Gegend des Knies, an der äußeren Fläche des Ellbogens, an den Fingern, auf dem Handrücken, seltener an anderen Stellen."

Leloir sagt von den Pemphigusblasen: „Au bout de 5 à 6 heures, elles sont déjà moins transparentes; elles sont entourées d'un mince anneau rougeâtre, de la largeur d'un ou plusieurs millimètres. Ces bulles s'étendent souvent successivement en même temps que l'anneau rouge s'élargit et que le liquide de la phlyctène devient laiteux et purulent." Dies über die Ähnlichkeit mit Blasen bei Nervenlepra.

Betreffs des pathologisch-anatomischen Baues der leprösen Pemphigusblase beim Menschen ist es mir nicht gelungen, eine Beschreibung in der Literatur zu finden. In meinem Falle zeigten die Schnitte (nach dem Tode) nichts Charakteristisches, weder für Lepra noch für Tuberkulose, während dagegen die Präparate, die noch zu Lebzeiten des Tieres von dem Inhalt angefertigt wurden, säurefeste Bazillen zeigten, die extra- und intrazellulär, sowie an einigen Stellen in runden Haufen lagen. Versuche einer „Differentialdiagnose" an Meerschweinchen usw. konnten in diesem Falle nicht gut angestellt werden, da der geringe Blaseninhalt für die wenigen Präparate verbraucht wurde. Die Beweiskraft einer derartigen Prüfung betrachte ich übrigens teils auf Grund der Beobachtungen anderer Forscher (siehe unten), teils auf Grund meiner eigenen im oben beschriebenen Versuch II als sehr zweifelhaft. Zudem war es mir klar, daß, wenn es sich um Hauttuberkulose handelte, dies sich unschwer an den Gewebeschnitten entscheiden lassen mußte.

Das Ergebnis unserer Überlegungen ist folgendes: Es ist sehr wahrscheinlich, daß sowohl die Blasen als auch der Herd in der Haut und die verkästen Lymphdrüsen lepröse Veränderungen waren, verursacht durch den eingespritzten, nicht säurefesten

streptokokkenähnlichen Mikroorganismus, der im Körper des Affen sich teilweise in säurefeste Bazillen transformiert hatte. Die Möglichkeit eines derartigen Umwandlungsprozesses wird ja auch durch meine obenerwähnten Beobachtungen an einigen Kulturen gestützt.

Versuch VI. Um noch genauer zuwege zu gehen, habe ich mir nach dem Tuscheverfahren Burris eine Kultur von einer Bakterie verschafft.

Von demselben beim vorigen Versuche angewandten streptokokkenähnlichen, nicht säurefesten Mikroorganismus ist es mir nach vieler Mühe gelungen, ein einziges Diploglied auf der Platte isoliert zu erhalten. Von der aus diesem aufgegangenen kleinen Kolonie habe ich in meinem flüssigen Nährboden eine Einbakterienkultur bekommen. Mit einer solchen 24 Stunden (37°) alten Kultur (etwa 300,000.000 Kolonien pro 1 *ccm*) wurde ein junger männlicher Macacus rhesus am 15. Juni 1912 folgenderweise geimpft: 1. intrazerebral 1 *ccm* ins rechte Frontalgehirn, 2. intraneural in die Nn. ischiadici je 2 *ccm*. Erst nach etwa fünf Wochen waren die Wunden an den Injektionsstellen des Oberschenkels vollständig geheilt.

Am 3. August merkt man, daß das Tier infolge von Beugekontraktur in dem Leistengelenke das rechte Bein beim Hüpfen hinaufgezogen hält. Kontraktion auch in den Knie-, Krural- und Zehengelenken. Die große Zehe ist in die anderen gelegt. Ferner nimmt man an der Rückenseite des linken Fußes in der äußeren Hälfte des Metatarsalgebietes einen etwa 3·5 *cm* langen, 2 *cm* breiten, ziemlich scharf begrenzten, ein wenig erhabenen Fleck von dunkel blauvioletter Farbe wahr (Fig. 16). Die Haut, die an dieser Stelle so gut wie alle Haare verloren hat, ist runzelig, grauweiß, feinschuppend und zeigt überdies drei oder vier stecknadelkopfgroße, helle Knötchen. Der nach Skarifikation ausgepreßte Gewebssaft zeigt in Farbenpräparaten keine säurefesten Bazillen, aber in einigen Gläsern einzelne Häufchen von nicht säurefesten Bakterien von diphtheroidem Aussehen.

Auch bei ein paar später vorgenommenen Skarifikationen wurden keine säurefesten Mikroorganismen angetroffen, wohl aber, das eine Mal, einige nicht säurefeste von dem obenerwähnten Aussehen.

28. August. Über dem unteren Radiusende des linken Arms findet sich eine beträchtliche, diffuse Anschwellung, die sich bei Palpation ganz hart anfühlt.

6. September. Die Anschwellung scheint etwas zugenommen zu haben. Sonst wie vorher. Heute wurde dieselbe röntgenphotographiert. Dr. Oskar Lindbom im Krankenhaus Sabbatsberg in Stockholm, der die Freundlichkeit hatte, die Aufnahme zu bewerkstelligen, sagt über die Befunde folgendes: „6./IX. Radius, Ulna und Karpalknochen weisen keine Knochenveränderungen auf. Der palpierten Anschwellung entspricht ein Weichteilschatten innerhalb des Gebietes des Handgelenks."

18. Dezember. Die Anschwellung ist allmählich zurückgegangen. Bei heute vorgenommener erneuter Röntgenuntersuchung wurden keine Knochenveränderungen wahrgenommen, und der am 6./IX. beobachtete Weichteilschatten war nur bedeutend vermindert; das Handgelenk scheint normales Aussehen zu haben.

Der Fleck auf dem linken Fuß, der noch Ende Oktober sehr deutlich war, ist nun verblaßt. Die Kontraktur im Hüftgelenk ungefähr dieselbe wie vorher. Das Bein ist andauernd auch im Kniegelenk gebeugt (wahrscheinlich wohl nur infolge der Kontraktur im Hüftgelenk). In den Krural- und Zehgelenken sind allmählich normale Verhältnisse eingetreten.

11. Febr. 1913. Das Tier ist krank. Hat Diarrhöe.

13. Febr. Zustand äußerst schlecht. Andauernd starke Beugekontraktur im rechten Hüft- und Kniegelenk. Stirbt am Mittag.

Sektion sofort: Nicht abgemagert. An den Injektionsstellen keine Veränderungen. Die Haut auf der Rückenseite des linken Fußes, wo der obenerwähnte Fleck vorhanden war, völlig normal. Ebenso völlig normale Verhältnisse am linken unteren Radiusende. Bei Eröffnung des Handgelenks zeigte sich der Synovialüberzug gerötet, und die Gelenkflüssigkeit ist ziemlich trübe. Gehirn, Rückenmark, N. ischiadici, Brust- und Bauchorgane (mit Ausnahme der leichten Rötung der Schleimhaut in dem mit flüssigem Inhalt gefüllten Dünn- und Dickdarm) sowie ferner der obere Atem- und Verdauungstraktus ohne Veränderungen.

Direktpräparate von der Gelenkflüssigkeit: Zahlreiche große mononukleare und polymorphkernige Zellen. Keine säurefesten Mikroorganismen, wohl aber nicht säurefeste, hauptsächlich von Diplokokkentypus (wie in dem Injektionsmaterial) sowie ferner Stäbchen von verschiedener Form (einige von diphtheroidem Typus). Alle diese Bakterien gramfest.

Kultur in meinem flüssigen Nährboden von Inhalt des linken Handgelenks, Herzblut, Leber und Milz. In sämtlichen Kölbchen nach 24 Stunden (37°) Wuchs von polymorphen, gram-, aber nicht säurefesten Bakterien, die Strepto- (Diplo-)kokkenform wie die injizierten sowie Stäbchen von wechselndem Aussehen zeigten. Keine säurefesten Bakterien. Bei Fortleitung auf gewöhnlichem Agar-Agar wuchsen aus sämtlichen Kölbchen nur äußerst kleine grauliche, ziemlich trockene Kolonien, genau denen gleichend, welche die zur Impfung angewandte streptokokkenähnliche Kultur auf diesem Substrat bildet. Eine besonders schöne Mannigfaltigkeit von Bakterienformen zeigten die Kolonien aus dem mit Lebergewebe beschickten Kölbchen. Dort wurden angetroffen (Fig. 39): diplokokkenähnliche Typen, eine Menge verschiedenartiger Stäbchen, u. a. diphtheroide; ferner lange segmentierte Fäden, deren einige kleine rote Körperchen enthielten (vgl. Fig. 1), die bei Färbung mit bloßem Methylenblau hervortraten und demnach nichts mit Säurefestigkeit zu tun haben. Diese Mikroorganismen erinnern vollkommen an eine ganze Reihe der in Kedrowskis Arbeit abgebildeten.

Um eventuell die Möglichkeit auszuschließen, daß das fragliche

Bakterium ein gewöhnliches septisches (mit der Diarrhöe in Verbindung stehendes) war, impfte ich am 20./II. folgende Tiere mit der Ursprungskultur des mit Lebergewebe besäten Kölbchens: ein Kaninchen intravenös 1 *ccm*; ein Meerschweinchen intraperitoneal 2 *ccm*; eine weiße Maus subkutan $^1/_2$ *ccm*. Keine merkbare Wirkung (noch 14 Tage später).

Mikroskopische Untersuchung der Organe: Gehirn, N. ischiadici, Lunge, Leber, Milz normal.

Synovialbekleidung des linken Handgelenks: Die Synovialmembran und die Synovialzotten infiltriert mit poly- und mononuklearen Zellen. Nichts für lepröses Gewebe Charakteristisches. Keine säurefesten Bakterien, aber gramfeste von Kokken- und Stäbchentypus.

Bei einem Affen, geimpft ins Gehirn und in die Nn. ischiadici mit nach Burris Tuscheverfahren hergestellter Einbakterienkultur des in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden, nicht säurefesten Mikroorganismus, entstand also am 49. Tage auf der Rückenseite des einen Fußes ein blauvioletter, mehrere Monate hindurch bestehen bleibender Fleck. Säurefeste Bakterien konnten in demselben nicht entdeckt werden, wohl aber vereinzelte Gruppen nicht säurefester, von diphtheroidem Typus: Ferner, nach bzw. 49 und 69 Tagen, eine noch am Tode (8 Monate nach der Impfung) bestehende Kontraktur im Hüftgelenk und eine nach einigen Monaten verschwindende harte Anschwellung über dem unteren Radiusende des einen Armes, der im Röntgenbild Weichteilschatten, aber keine anderen Veränderungen zeigte. Bei dem unter Diarrhöesymptomen eingegangenen Tiere wurden außer Entzündung in dem linken Handgelenk keine bemerkenswerten Veränderungen angetroffen. Kultur aus den verschiedenen Organen eines sehr polymorphen, nicht säurefesten Mikroorganismus.

Was die Bedeutung der bei diesem Affen erhaltenen Veränderungen betrifft, so will ich mich kurz fassen.

Das Aussehen des Flecks spricht in keiner Hinsicht dagegen, daß es ein lepröser Fleck sein kann. Der Umstand, daß keine säurefesten Bazillen angetroffen worden sind, beweist auch nichts dagegen. Denn es ist ja eine bekannte Sache, daß man sehr oft keine solche auch bei den Flecken bei menschlicher Lepra findet, die ja auch deshalb von mehreren Forschern als rein trophoneurotische Veränderungen und nicht bazilläre angesehen werden. Ob die in dem Fleck angetroffenen Diphtherideen etwas zu bedeuten haben, kann ich natürlich nicht entscheiden. Da indessen diphtheriebazillenähnliche Mikroorganismen von zahlreichen Forschern aus menschlichem leprösem Material reingezüchtet worden und einige der Ansicht sind, daß diese Diphtherideen nichts anderes sind als der

Leprabazillus in einer nicht säurefesten Entwicklungsphase, so habe ich eine Erwähnung meiner in dem Fleck gemachten Befunde für angezeigt erachtet. Ob die Kontraktur an dem einen Bein etwas mit ähnlichen Prozessen bei menschlicher Nervenlepra zu schaffen hat, läßt sich natürlich nicht sagen. Bemerken will ich nur, daß von den etwa 300 Affen (die meisten gleichfalls in den N. ischiadicus geimpft), die während des letzten Jahres in der Staatsmedizinischen Anstalt zu Poliomyelitisversuchen verbraucht worden sind, keine Kontrakturen aufgewiesen hat. Über die Bedeutung der Anschwellung am linken unteren Radiusende und die Entzündung im linken Handgelenk kann ich mich nicht äußern. Sehr bemerkenswert scheint mir jedoch die sowohl vom Gelenkinhalt als von verschiedenen inneren Organen erhaltene Kultur eines sehr polymorphen, nicht säurefesten, an den Kedrowskischen stark erinnernden Mikroorganismus.

4. Diskussion über erhaltene käsige Veränderungen.

Bei vier von meinen fünf zur Sektion gekommenen Versuchsaffen wurden käsige Veränderungen angetroffen, die bei dreien generalisiert in den meisten inneren Organen, bei einem mehr lokal, innerhalb des Lymphgefäßgebietes einer Injektionsstelle, vorkamen. In diesen sämtlichen Herden fanden sich in reicher Menge säurefeste, leicht färbbare Bazillen, die bei dreien der Tiere zu überwiegendem Teile intrazellulär in großen, epithelioiden, mit einem oder mehreren (jedoch nicht randständigen) Kernen ausgestatteten Zellen, bei einem (Versuch 4) im allgemeinen extrazellulär lagen. Fünf mit Emulsion von käsigem Material (aus der Milz des Affen in Versuch 2) subkutan in den einen Schenkel geimpfte Meerschweinchen starben nach ungefähr einem Monat; sie zeigten außer mikroskopischen, säurefeste Bazillen in spärlicher Menge enthaltenden Veränderungen in Leber, Milz und Lunge großenteils verkäste und im übrigen großzelliges Gewebe aufweisende Inguinallymphdrüsen (den geimpften Beinen angehörend). In den meisten dieser Lymphdrüsen fanden sich ungeheure Massen säurefester, der Regel nach intrazellulär oder in Kontakt mit Zellen liegender Bazillen, unter anderem in Haufen bis zu etwa 100 Exemplaren. Die Lymphdrüsen zeigten, mit anderen Worten, ein Bild (Fig. 21), von dem man nicht behaupten kann, daß es einer tuberkulösen Veränderung ähnelt, in hohem Grade dagegen denjenigen Veränderungen, die man als charakteristisch für Lepra anzusehen gewohnt ist.

Käsige, sowohl bei menschlicher als bei experimenteller Lepra oft beobachtete Veränderungen, die sich makroskopisch nicht von Tuberkulose unterscheiden, fertigen noch immer die meisten Lepraforscher mit den Worten „natürlich Tuberkulose“ ab. Indessen gibt es Forscher, die anderer Ansicht sind, unter ihnen Kedrowski, der sich folgendermaßen ausdrückt: „Ich halte es für bewiesen, daß die Leprabazillen im Körper des Menschen (und auch der Tiere) Veränderungen hervorrufen können, die sich in nichts von denjenigen unterscheiden, die gewöhnlich bei Tuberkulose beobachtet werden.“ Kedrowski, der bei seinen vieljährigen experimentellen Leprastudien mit Impfungen an Kaninchen und Mäusen käsige, generalisierte Veränderungen erhalten hat, widmet diesen in seiner gediegenen Arbeit, in Zeitschrift f. Hygiene 1910, eine eingehende Erörterung, wobei er auch die Resultate der verschiedenen Forscher und die Stellung, die sie in dieser Frage einnehmen, relatiert. Da ich nun bei einem Versuch, die bei meinen Affen erhaltenen käsigen Veränderungen als Lepra zu deuten, gezwungen sein würde, mich derselben Beweisführung wie Kedrowski zu bedienen und aus denselben Quellen schöpfen müßte wie er, so würde meine Erörterung nur eine Wiederholung derjenigen K.'s darstellen. Ich erachte es daher für das zweckmäßigste, betreffs der meisten Einzelheiten auf K.'s leicht zugängliche Arbeit zu verweisen, und begnüge mich hier damit, nur eine ganz kurze Übersicht über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Frage zu geben.

Nachdem Koch nach seiner Entdeckung des Tuberkelbazillus die Veränderungen, die derselbe in den Geweben hervorruft, genauer beschrieben und gewisse Dinge als spezifisch für Tuberkulose angegeben hatte, nämlich den Tuberkel mit den mit randständigen Kernen ausgestatteten Riesenzellen, die käsige Nekrose, die relative Bazillenarmut, die extrazelluläre Lage der Bazillen, ihre relativ schwere Färbbarkeit mit Karbolfuchsin sowie die leichte Übertragbarkeit der Tuberkulose auf einige Laboratoriumstiere, vor allem auf das Meerschweinchen, und nachdem Hansen und wenigstens teilweise auch Neisser als spezifisch für den typischen leprösen Prozeß betont hatten: die Abwesenheit von mit randständigen Kernen versehenen Riesenzellen, die Abwesenheit einer käsigen Nekrose, den Reichtum an Bazillen mit zu überwiegendem Teil intrazellulärer Lage (häufig in großen, vakuolisierten Zellen), oft in großen Haufen, die leichte Färbbarkeit der Bazillen mit Karbolfuchsin sowie die Unmöglichkeit, Lepra auf Tiere zu übertragen, waren zwei durchaus verschiedene Gebäude vorhanden: der Kochsche Tuberkelbau und der Hansen-Neissersche Leprabau, jeder aus für ihn spezifischem Baumaterial konstruiert. Prüft man

nun, wie es mit der Spezifizität des Materials gegangen ist, aus dem diese Gebäude errichtet worden sind, so findet man folgendes: Die typische Langhanssche Riesenzelle wurde außer bei einigen syphilitischen Veränderungen und bei sog. Fremdkörperprozessen von verschiedenen Forschern auch bei unzweideutigen leprösen Veränderungen in verschiedenen Geweben angetroffen. So wurden typische Riesenzellen in Lepromen und anderen Hautinfiltrationen bei Leprösen unter anderen von Ramón y Cajal, Schäffer, Boinet & Borrel, Hodara, Darier, Jadassohn, Dohi, Brutzer, Klingmüller, Tschlenow, Kayser & van Houtum, Tièche und Merian; in veränderten Nerven bei Lepra anaesthetica unter anderen von Arning, Blaschko, Klingmüller und Shiota beschrieben. Wenden wir uns dann den inneren Organen zu, so haben zahlreiche Forscher Veränderungen mit typischen Riesenzellen gefunden; hier ist es aber bedeutend leichter als bei Lepromen und Nervenverdickungen, den Prozeß als neben der leprösen Infektion einhergehende Tuberkulose zu erklären.

Was käsige Veränderungen betrifft, so fanden unter anderen Jadassohn, Dohi und Klingmüller solche in den von ihnen beschriebenen Hautaffektionen; Cramer, Arning, Blaschko und Shiota in verdickten Nervenstämmen. Käsige Veränderungen in den inneren Organen lepröser Leichen sind so gewöhnlich, daß ich es für unnötig erachte, näher auf die Beobachtungen der einzelnen Forscher einzugehen. Folgendes sei jedoch erwähnt.

Danielssen sagt 1871, daß das Vorkommen der Tuberkulose bei Aussatz so gewöhnlich ist, „daß sie bei 2 von 3 Leichenuntersuchungen an Aussätzigen angetroffen wird". Er machte ferner die Beobachtung, daß eine akute Tuberkulose in den inneren Organen oft ihren Anfang genau gleichzeitig mit dem Auftreten der leprösen Hauteruptionen nimmt. „Es liegt," sagt er, „viel näher, anzunehmen, daß dasselbe Irritament, das die leprösen Eruptionen in der Haut und Neubildungen im Bindegewebe der inneren Organe hervorrief, auch in anderen von den Geweben des Organismus imstande war die Tuberkulose zu entwickeln."

Prüft man ferner Hansens und Loofts Sektionsprotokolle (Hansens und Loofts Arbeit, 1894), so findet man, daß sie bei 89 obduzierten Fällen von Lepra tuberosa tuberkulöse Veränderungen, meistens in den Lungen, in 36 Fällen = etwas mehr als 40% gefunden haben; ferner bei 36 Fällen der makulo-anästhetischen Form in 14 = 39%. Arning fand Veränderungen mit tuberkulösem Aussehen in 65% der von ihm auf Honolulu obduzierten Fälle; Beaven Rake auf Tri-

nidad in ungefähr 30%. Diese beiden letzteren Autoren halten die von ihnen gefundenen käsigen Veränderungen für leprös. Angesichts solcher Zahlen fällt es wirklich schwer, sich mit Hansens und Loofts Erklärungen zufrieden zu geben, daß es eine Kombination von Tuberkulose und Lepra sei, worüber sie sich in folgender Weise äußern. „Den Grund der häufigen Kombination der zwei Krankheiten in unseren Anstalten suchen wir in der früheren großen Überfüllung derselben und in den infolgedessen schlechten sanitären Verhältnissen in denselben.“ Andererseits sind die Verff. darüber erstaunt, daß die einander so ähnlichen Tuberkel- und Leprabazillen so verschiedene Veränderungen hervorrufen. Sie bemerken unter anderem: „Welches der Grund für diesen auffallenden Unterschied in der Wirkung der einander so ähnlichen Tuberkel- und Leprabazillen sein mag, davon haben wir keine Idee.“ Auch läßt man sich nicht gern an Neissers Erklärung genügen, „daß auf Basis der Lepra eigenartige Formen der Tuberkulose zustande kommen, die bei Nichtleprösen ausbleiben“. Weiterhin finden sich zahlreiche andere Beobachtungen, bei denen einige der Autoren die angetroffenen käsigen Veränderungen für entschieden leprös halten, während andere dieselben als tuberkulös betrachten oder zu verschiedenen eigenartigen Erklärungen greifen, wie z. B. Babes und Moscuna, welche zahlreiche Fälle von Lungenveränderungen bei Lepra untersucht haben: unter anderem zwei Fälle von käsiger Lungenentzündung mit Kavernen, wobei mikroskopisch säurefeste Bazillen sowie in dem einen Falle Streptokokken, in dem anderen Diplokokken angetroffen wurden. Die Veränderungen werden von diesen Autoren als durch Symbiose der Leprabazillen mit Streptokokken und Diplokokken verursacht erklärt.

Was die experimentelle Lepra betrifft, so haben die meisten Versuche in tuberkelähnlichen, im allgemeinen generalisierten Veränderungen resultiert. So erhielten Melcher und Ortmann bei ihren vielerörterten Versuchen 1885 mit Einimpfung leprösen Materials in Kaninchen unter anderem tuberkuloide, teilweise verkäste, größere und kleinere Herde in einigen inneren Organen. Zahlreiche säurefeste Bazillen auch in „Globi“, hauptsächlich in großen, bisweilen vakuolisierten Zellen. Die Autoren glauben selber, daß die erhaltenen Veränderungen leprös waren. Wesener erhielt ähnliche Veränderungen bei 2 Kaninchen von 8 und deutete sie als tuberkulös. Wnukow konstatierte bei 15 von 20 mit leprösem Material geimpften Kaninchen Veränderungen, die er ohne weiteres als Tuberkulose anspricht. Thiroux impfte 5 Kaninchen mit leprösem Material und erhielt bei sämtlichen Veränderungen, die er als tuberkulös bezeichnet. Yamada, Toyama und

Kurita sowie vor allem Sugai erhielten bei mit leprösem Gewebsmaterial geimpften japanischen Tanzmäusen generalisierte kleine Knötchen, die als leprös betrachtet wurden. Nakano erhielt bei mit Leprommaterial geimpften japanischen Hausratten sowie bei Kaninchen und Meerschweinchen u. a. kleine Knötchen in inneren Organen.

Was Impfungen mit Kultur an Tieren betrifft, so haben sie u. a. in folgenden Fällen zu generalisierten Knötchen geführt. Kedrowski erhielt bei einer Menge Kaninchen und weißen Mäusen, die mit Kultur von ihm aus leprösem Material reingezüchteten, säurefesten und nicht säurefesten Mikroorganismen geimpft worden waren, generalisierte Knötchen in den inneren Organen, die in einigen Fällen mehr der Lepra, in anderen mehr der Tuberkulose ähnelten.

Gübert und Klitin fanden sowohl bei Kaninchen als bei Meerschweinchen Knötchen, unter anderem im Oment. Duval impfte verschiedene Tiere, wie japanische Tanzmäuse, weiße Mäuse und Meerschweinchen, mit seiner säurefesten Kultur und erhielt bei ihnen tuberkuloide generalisierte Knötchen in den inneren Organen. Ferner käsige Herde in Leber und Milz bei einem Affen, der im übrigen säurefeste Bazillen enthaltende Veränderungen aufwies, die auf gelungene experimentelle Lepra hindeuten, nämlich Flecke, Infraorbitalabszeß, Leprome, Nasenprozeß, Leptomeningitis, Herd im Schädel, wie diese Veränderungen oben beschrieben worden sind. Beauchamp Williams erhielt bei mit Kultur geimpften Meerschweinchen unter anderem Knötchen im Oment. Außerdem sei von bereits bekannteren Impfversuchen mit leprösem Gewebsmaterial erwähnt, daß Hansens beide, ferner Köbners sowie auch Babes' und Kalinderos Affen sämtlich an „Tuberkulose" starben.

Angesichts dieser Tatsachen: z. B. Danielssens, Hansens und Loofts, Arnings sowie Beaves Rakes großer Prozentsätze käsiger, tuberkuloseähnlicher Herde bei menschlichen Lepraleichen, Wnukows käsiger Herde bei 15 von 20 Kaninchen, Kedrowskis tuberkelähnlicher Veränderungen bei einer Menge Kaninchen und weißen Mäusen, wundert man sich darüber, daß unsere erfahrensten Lepraforscher, trotzdem man auf Grund der vollständigen morphologischen Übereinstimmung des Tuberkel- und Leprabazillus a priori voraussetzen muß, daß auch biologisch eine solche sich finden wird, sich nicht zu einem dem Anschein nach so einfachen Schlusse verstehen können, wie daß die beiden Bazillen, außer gewissen, für jeden von ihnen mehr eigentümlichen Gewebsveränderungen, auch solche hervorrufen können, die völlig einander gleichen, z. B. solche mit käsiger Nekrose, sondern daß sie höchst unnatürliche Noterklärungen zu konstruieren versuchen. Auch

findet sich nichts, was dagegen spricht, daß käsige Umwandlung bei Lepra entstehen kann. Der Leprabazillus verursacht eine chronische Entzündung mit hauptsächlich epithelioiden Zellen und Lymphozyten, wohingegen polymorphkernige Leukozyten der Regel nach fehlen. Wenn eine Nekrose dieses Gewebes, verursacht durch den Leprabazillus, entsteht, und eine solche muß ja theoretisch als möglich angesehen werden, so muß, da proteolytisches Ferment wahrscheinlich fehlt, das Produkt den Charakter von Käse erhalten.

Wie man aus den Tierversuchen ersieht, ist auch das bisher vermeintlich für die Tuberkulose reservierte Meerschweinchen von den Lepraimpfungen angegriffen worden, weshalb die Meerschweinchenprobe die ihr ursprünglich zugeschriebene differentialdiagnostische Bedeutung eingebüßt haben dürfte. Betreffs der Versuche, mit verschiedenen Färbungsmethoden die Bazillen von einander zu unterscheiden, herrscht keine Einigkeit. Die Methode des einen wird ganz oder teilweise von dem anderen verworfen. Was die Bazillenanzahl anbelangt, so weiß man, daß sie auch bei Lepra gering sein kann, ja, daß säurefeste Bazillen wenigstens scheinbar in unzweideutig leprösen Veränderungen vollständig fehlen und umgekehrt ziemlich zahlreich bei Tuberkulose angetroffen werden können. Was sich am besten zu halten scheint, sind die großen, vakuolisierten Zellen bei Lepra und die überwiegend intrazelluläre Lage der Bazillen (oft in „Globi").

Im großen und ganzen läßt es sich demnach nicht bestreiten, daß die Ansichten über die Pathologie der Lepra in gewissen Punkten im Kreise herumgegangen sind und sich stark derjenigen nähern, die Danielssen bereits vor mehreren Jahrzehnten aussprach, daß die Tuberkulose und die Lepra äußerst nahe verwandte Krankheiten sind, obwohl man ihm nicht beistimmen kann, „daß die eine (Lepra) in die andere (Tuberkulose) durch eine Modifikation der Bazillen übergehen könne, und daß daraus die häufige Kombination der zwei Krankheiten zu erklären sei" (zitiert nach Hansen und Looft).

Aus den obigen Erörterungen geht hervor, daß die bei meinen Versuchsaffen erhaltenen käsigen Veränderungen nicht ohne weiteres als „natürlich" Tuberkulose abgefertigt werden können, sondern daß man vielmehr sagen kann, daß die Veränderungen bei einigen der Tiere (Versuche 2, 3 und 5) mit größter Wahrscheinlichkeit leprös waren; daß auch die bei dem Affen in Versuch 4 sehr wohl es sein können, obwohl die Prozesse dort, vor allem infolge der überwiegend extrazellulären Lage der Bazillen, mehr tuberkuloseähnlich waren.

5. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

1. Es ist mir gelungen, sowohl von Blut als von einem unerhört bazillenreichen Leprom, beides von einem seit 5—6 Jahren an florider Lepra tuberosa leidenden Patienten stammend, in einem von mir zusammengesetzten flüssigen Nährboden Wuchs teils nicht säurefester, teils säurefester Mikroorganismen zu erhalten. Erstere traten unter verschiedenen Formen auf: die aus dem Blut gezüchteten in streptokokkenähnlichen, größeren und kleineren Verbänden; die vom Leprom herstammenden als verschieden große Stäbchen, meistens von diphtheroidem Typus. Die säurefesten Bakterien hatten im großen und ganzen das morphologische Aussehen des Leprabazillus. Sämtliche Formen gramfest.

2. Durch Behandlung der Mischkulturen mit 10% Antiformin gelang es, die säurefesten Bazillen in Reinkultur zu erhalten. Die aus dem Blut erlebten ihre 4. Generation (etwa 7 Wochen), die ganze Zeit über in völlig säurefestem Zustande; die vom Leprom her nur ihre 2. Generation.

3. Als sie sich in dieser Generation befanden, begannen nämlich nach einiger Zeit auch nicht säurefeste Mikroorganismen zu erscheinen, die in Gruppen gleich den säurefesten lagen und teils dieselben morphologischen Charaktere wie diese, teils mehr kokkenartigen Typus zeigten. Diese nicht säurefesten Elemente zeigten sich bei Aussaat in Aszitesagar völlig lebensfähig.

4. Reinkultur (Ausgangsmaterial eine kleine Kolonie auf Agarplatte) des aus dem Blute erhaltenen nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus zeigte andererseits ein paarmal Auftreten völlig säurefester Mikroorganismen teils von kurzem Streptokokkentypus, teils als körniger Stäbchen.

5. In einer alten, nicht mit Antiformin behandelten Kultur vom Leprom her wurde eine schleimartige Masse angetroffen, die mikroskopisch ein Maschenwerk von dicken, gram-, nicht aber säurefesten, myzelfädenähnlichen Verzweigungen sowie hier und da zwischen dem Maschenwerk völlig säurefeste, feinere, im allgemeinen kurze Fäden teilweise mit

solcher Lage zeigte, daß starker Verdacht eines Zusammenhanges mit den nicht säurefesten Elementen bestand.

6. Bei einem mit Emulsion des obenerwähnten, unerhört bazillenreichen Leproms u. a. in der Nase geimpften Macacus rhesus entwickelte sich: Am 39. Tage aus beiden Nasenöffnungen Absonderung eines widerlich stinkenden Sekrets, außer säurefesten, mehr spärlich vorkommenden Bazillen und Kokken von banalem Aussehen, Massen eines nicht säure-, aber gramfesten Pilzes enthaltend. Während der folgenden Tage: Perforation des vorderen Teiles des Nasenseptums, Durchbruch aus der Nase hinab in den Raum zwischen Oberlippe und Oberkiefer, ausgebreitete Geschwürsbildung der Nasen-Oberlippenschleimhaut usw. Tod am 42. Tage. Keine Veränderungen der inneren Organe. Die angegriffenen Partien enthielten an einigen Stellen (im Nasenflügel) säurefeste, extrazellulär in großen Haufen liegende, teilweise gut färbbare Bazillen (vermutlich dieselben, die eingeimpft worden). Im übrigen waren die nekrotischen Gewebspartien durchsetzt von einem gram-, nicht aber säurefesten Pilz, der u. a. alle Übergänge von kurzen, dem Lepraerreger morphologisch völlig ähnlichen Stäbchen bis zu langen, groben Fäden aufwies. In der großen Krypte der einen Tonsille lagen die Pilzfäden radiär angeordnet in aktinomyzesähnlichen Gruppen.

7. Ein zweiter Macacus rhesus, u. a. intraperitoneal mit derselben Lepromemulsion wie der vorige geimpft, starb nach 59 Tagen und zeigte nun teils einige käsige Herdchen an einer Injektionsstelle, teils zahlreiche käsige Knötchen in den meisten inneren Organen. Sämtliche Veränderungen enthielten säurefeste Bazillen, im allgemeinen intrazellulär in großen, ein- oder mehrkernigen Zellen, und der Zahl nach von 1 bis etwa 30 Stück wechselnd. Fünf Meerschweinchen, subkutan in den einen Schenkel mit Emulsion von käsigem Material aus der Milz des Affen geimpft, starben alle nach etwa 1 Monat. Die Leistenlymphdrüsen waren teilweise verkäst und im übrigen von einem gefäßreichen, von großen epithelioiden, ein- oder mehrkernigen Zellen aufgebauten Gewebe durchsetzt. Bei den meisten Tieren kolossale Massen (u. a. Haufen bis zu etwa 100 Stück) säurefester, im allgemeinen intrazellulär oder in Kon-

takt mit Zellen liegender Bazillen. Milz, Leber und Lunge zeigten mikroskopische Veränderungen von großzelligem Bau mit säurefesten Bazillen in mehr spärlicher Menge.

8. Ein dritter, mit der gleichen Lepromemulsion, u. a. subkutan ins Gesicht und intraperitoneal, geimpfter Macacus rhesus erhielt, außer zwei nach partieller Probeexzision verschwindenden, lokalen Knoten, nach etwa zwei Monaten auch einen Knoten in der nicht geimpften Oberlippe. Eine kurz danach entnommene Probeexzision aus diesem Knoten zeigte vollständige Abwesenheit säurefester Bazillen. Nach der Exzision verschwand der Rest des Knotens. Nach etwa einem Monat aber trat wieder an derselben Stelle ein Knoten auf, der sich allmählich zu einer ungefähr zwetschengroßen, rotbraunen, in der Mitte mit einer scharfrandigen Vertiefung versehenen Geschwulst entwickelte. Bei dem ein halbes Jahr nach der Impfung eingetretenen Tode des Affen zeigte die Geschwulst ein aus großen epithelioiden (einige vakuolisiert), ein- und mehrkernigen Zellen zusammengesetztes Gewebe, das säurefeste Bazillen enthielt, die intrazellulär lagen und an Zahl zwischen 1 und etwa 30 Stück variierten. In den meisten inneren Organen käsige Herde, säurefeste Bazillen enthaltend, an einigen Stellen, wie in Ileocökallymphdrüsen, in großer Anzahl, bis zu etwa 50 Stück, intrazellulär, in großen, mehrenteils mehrkernigen Zellen.

9. Ein alter Macacus rhesus, in Gehirn und in N. ischiadici mit Reinkultur des aus dem leprösen Blute gezüchteten säurefesten Mikroorganismus geimpft, erhielt einige, nur ein paar Tage bestehen bleibende, hellrote Flecke, davon (am 52. Tage) vier auf der Brust, „landkartenartig“ sich längs einem Interkostalraum ausbreitend, sowie (am 61. Tage) einen im Gesicht. Einige Präparate von aus den skarifizierten Flecken ausgepreßtem Gewebssaft zeigten sowohl säurefeste als auch vereinzelte nicht säurefeste Mikroorganismen, im allgemeinen extrazellulär, einige wenige jedoch in mononuklearen Zellen eingeschlossen. Bei dem 3 Monate später eingetroffenen Tode des Tieres fanden sich in den meisten inneren Organen käsige Herde, große Büschel von säurefesten, im allgemeinen extrazellulär liegenden Bazillen enthaltend.

10. Ein Macacus rhesus, der u. a. in das Nervensystem mit sicherer Reinkultur des aus dem leprösem Blut gezüchteten, in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden, nicht säurefesten Mikroorganismus geimpft worden war, zeigte nach vorhergehenden, deutlichen Zeichen einer allgemeinen Infektion am 42. Tage auf der Dorsalseite eines Fingers eine nicht geborstene, von einer breiten roten Zone umgebene Blase, die einer frischen Brandblase glich, sowie ferner eine geborstene auf der Dorsalseite einer Zehe (lepröser Pemphigus?). Inhalt sowohl aus der unverletzten wie aus der geborstenen Blase zeigte in Direktpräparaten sowohl säurefeste als nicht säurefeste Bakterien, die teils intra-, teils extrazellulär und an einigen Stellen in runden Haufen lagen, darunter einer mit bis zu etwa 25 Stück säurefesten Bazillen. Bei dem kurz darauf durch einen Unfall verursachten Tode des Tieres wurden auch an einer anderen Zehe eine geborstene Blase und ferner innerhalb des Gebietes einer Injektionsstelle ein kutaner käsiger Herd sowie einige verkäste Lymphdrüsen angetroffen, beide mit zahlreichen säurefesten, im allgemeinen intrazellulär oder in Kontakt mit Zellen liegenden Bazillen.

11. Ein Macacus rhesus, in Gehirn und N. ischiadici mit nach Burris Tuscheverfahren hergestellter Einbakterienkultur desselben, nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus geimpft, zeigte am 49. Tage auf der Rückenseite des einen Fußes einen ziemlich großen, dunkel blauvioletten, mehrere Monate bestehen bleibenden Fleck. Der nach Skarifizieren des Fleckes ausgepreßte Gewebssaft zeigte keine säurefesten Bazillen, hier und da aber einen kleinen Haufen nicht säurefester, diphtherideenähnlicher Mikroorganismen. Ferner trat am selben Tage u. a. eine noch am Tode (8 Monate nach der Impfung) vorhandene Beugekontraktur des einen Hüftgelenkes auf. Einige Wochen später wurde eine harte, innerhalb der nächsten Monate zurückgehende Anschwellung über dem unteren Radiusende des einen Armes entdeckt. Das Röntgenbild zeigte einen Weichteilschatten. Beim Tode keine für Lepra charakteristischen Veränderungen. Aus den verschiedenen Organen Kultur eines sehr polymorphen, nicht säurefesten Mikroorganismus.

12. Meine Kulturstudien und Tierversuche haben mich zu der Überzeugung geführt, daß dem Lepramikroorganismus ein großer Polymorphismus eigen ist. So kann er als nicht säurefeste, streptokokken- und diplokokkenähnliche Bildungen, als Stäbchen von wechselndem, u. a. diphtheroidem, Typus usw. auftreten. Diese verschiedenen Formen sind zweifellos nur von einer höher stehenden, möglicherweise zur Klasse der Myzelpilze gehörigen Pflanze herstammende Bruchstücke, die das Vermögen selbständiger Entwicklung besitzen. Unter gewissen Bedingungen können derartige Elemente eine Art Kleid anlegen, das ihnen Alkoholsäureresistenz verleiht, wobei sie dann u. a. das Bild des klassischen Hansen-Neisserschen Typus darbieten.

13. Der Lepraerreger steht dem Tuberkelbazillus äußerst nahe, nicht nur in morphologischer, sondern auch in biologischer Hinsicht. Ich nehme durchaus Kedrowskis Standpunkt in dieser Frage ein und stimme seinen Worten bei: „Ich halte es für bewiesen, daß die Leprabazillen im Körper des Menschen (und auch der Tiere) Veränderungen hervorrufen können, die sich in nichts von denjenigen unterscheiden, die gewöhnlich bei Tuberkulose beobachtet werden."

14. Da Meerschweinchen auch mit Leprabazillen infiziert werden können, so hat die Probe an diesen Tieren, in ihrem ursprünglichen Sinne, ihre differentialdiagnostische Bedeutung verloren. Auch der Wert der gebräuchlichen sog. spezifischen Nährböden dürfte nunmehr sehr zweifelhaft sein.

Literatur.

Arloing. Variations morphologiques et pathologiques de l'agent de l'infection purulente. Lyon Médical 1894. Nr. 76. p. 94. — Arning. Eine Lepraimpfung beim Menschen. Verhandlungen der deutschen derm. Gesellschaft. I. Kongreß. Prag. 1889. p. 9. — Derselbe. Zum Falle Keanu, dem von Arning mit Lepra inokulierten Kanaka. Von Swift (Molokai), Occid. Med. Times. April 1890. Ref. Monatshefte f. praktische Dermat. 1890. p. 553. — Siehe auch Babes, Lepra. Handbuch der path. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1906. Ergänzungsband. Heft 1. pag. 169. — Derselbe. Zur Frage der viszeralen Lepra. Verhandlungen der deutschen dermat. Gesellschaft. IV. Kongreß. Breslau 1894. p. 441. — Derselbe. Eine eigentümliche Veränderung an den größeren Nervenstämmen bei einzelnen Fällen von Lepra. Verhandl. der deutschen derm. Ges. VI. Kongreß. Straßburg. 1898. p. 503. — Babes. Über die Kultur der von mir bei Lepra gefundenen Diphtheridee. Zentralblatt für Bakt. 1899. Bd. XXV. p. 125. — Derselbe. Die Lepra. Spezielle Pathologie

und Therapie von Nothnagel. 1901. Bd. XXIV. Teil II. p. 1. — Derselbe. Lepra. Handbuch d. pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1906. Ergänzungsband. Heft 1. pag. 155. — Derselbe. Bemerkungen über die Kultur und die Übertragung des Leprabazillus. Zentralblatt für Bakt. 1911. Bd. LIX. p. 493. — Babes und Kalindero. Nach Babes, Lepra. Handb. der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1906. Ergänzungsband. Heft 1. p. 168. — Babes et Moscuna. Observations sur la lèpre pulmonaire. Arch. de méd. expér. 1899. Nr. 11. pag. 226. — Barannikow. Zur Frage über die Bakteriologie der Lepromata. (Vorläufige Mitteilung). Zentralblatt für Bakt. 1899. Bd. XXVI. pag. 113. — Derselbe. Beitrag zur Bakteriologie der Lepra. (Zweite vorläufige Mitteilung.) Ebenda 1900. Bd. XXVII. p. 709. — Derselbe. Beitrag zur Frage über die Bakteriologie der Lepromata. Derm. Zentralblatt. 1900. p. 229. — Derselbe. Beitrag zur Bakteriologie der Lepra. III. Bakterioskopische Analyse der Lepromata. Ebenda. 1901. Bd. XXIX. pag. 781. — Bargilli. Zit. nach Sugai. Lepra. 1909. Vol. VIII. pag. 158. — Bayon. Acid-fast and acid-resisting germs cultivated from cases of human leprosy, and their determination. Reprinted from The Journal of the London School of Tropical Medicine. Vol. I., Part. I. pag. 45. (Ohne Druckjahr, 1911?) — Derselbe. Demonstration of specimens relating to the culture of the leprosy bacillus. British Med. Journal. 1911. Nr. 2. pag. 1269. — Derselbe. Organismus cultivated from the lesions of human leprosy. 1912. Nr. 2. p. 458. — Bezançon, Griffon et Leredde. Précis de microbiologie clinique. 2 édit. Paris. 1910. pag. 454. — Blaschko. Diskussion über Jadassohns Vortrag. Verhandlungen der deutschen dermatologischen Ges. VI. Kongreß. Straßburg. 1898. pag. 520. — Boinet & Borrel. Zit. nach Jadassohn. Lepra. Handbuch der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. pag. 875. — Bordoni-Uffreduzzi. Über die Kultur der Leprabazillen. Zeitschrift für Hygiene. 1888. Bd. III. p. 178. — Derselbe. Notiz über Leprabazillen. Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie. 1888. Bd. V. pag. 56. — Derselbe. La coltivazione del bacillo della lebbra. Arch. per le scienze med. 1889. Vol. 12. p. 53. — Brutzer. Über einen Fall von Lepra tuberosa ohne Befund von Leprabazillen und über das Vorkommen von Riesenzellen in leprösen Hautinfiltrationen. Derm. Zeitschr. 1899. Bd. VI. pag. 494. — Burri. Das Tuscheverfahren. Jena. 1909. — y Cajal, Ramón. Sobre las células gigantes de la lepra y sus relaciones con las colonias del bacilo leproso. Gaceta sanitaria de Barcelona. 1890. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1891. Bd. IX. p. 236. — Campana. Tentativi ripetuti ma senza risultato positivo nella cultura del bacillo leproso. Riforma medica. 1889. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1889. Bd. VI. p. 701. — Derselbe. Un bacillo simile al bacillo leproso sviluppatosi in tentativi di coltura di tessuti con lepra tubercolare. Riforma medica. 1891. Nr. 14. p. 159. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1891. Bd. IX. p. 733. — Derselbe. Über einen mit dem Leprabazillus identischen Mikroorganismus usw. Verhandl. des II. internat. dermat. Kongresses. Wien 1892. p. 57. — Derselbe. Morfologia del bacillo leproso coltivato. Clinica dermosifilitica della R. Universitá di Roma. 1894. Fasc. I. Ref. Baumgartens Jahresb. 1894. Bd. X. p. 311. — Derselbe. Über die Kultur des Leprabazillus und die Übertragung der Lepra auf Tiere. Zeitschrift für Hygiene. 1910. Bd. LXVII. p. 361. — Carrasquilla. Sérothérapie de la lèpre. Bogota 1899. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1899. Bd. XXVI. pag. 375. — Clegg. Some experiments on the cultivation of bacillus leprae. Philippine Journ. of Science. 1909. Serie B. Vol. 4. p. 77. — Derselbe. The cultivation of the leprosy bacillus. Ebenda. 1909. Serie B. Vol. 4. p. 403. — Cornil & Babes. Les Bactéries. Paris 1886. p. 756. — Couret. The behavior of bacillus leprae in cold blooded animals. Journ. of Exper. Med. 1911.

Vol. XIII. p. 576. — Cramer. Über Nervenausschabung bei Lepra. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chir. 1892. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1892. pag. 754. — Currie, Brinckerhoff and Hollmann. On the cultivation of the bacillus of leprosy by the method of Clegg. Public Health Reports. 1910. pag. 1173. Zit. nach Currie, Clegg and Hollmann. Public Health Bulletin. Nr. 47. 1911. — Currie, Clegg and Hollmann. Studies upon leprosy. XIV. The artificial cultivation of the bacillus of leprosy. Public. Health Bulletin Nr. 47. September 1911. — Dieselben. Cultivation of the bacillus of leprosy. Lepra. 1912. Vol. XIII. pag. 71. — Czaplewski. Über einen aus einem Leprafalle gezüchteten alkohol- und säurefesten Bacillus aus der Tuberkelbazillengruppe. Zentralblatt für Bakt. 1898. Bd. XXIII. p. 97 und 189. — Danielssen. Beretning om Lungegaardshospitalets Virksomhed i Treaaret 1862—1864. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1865. pag. 677. — Derselbe. Beretning om Lungegaardshospitalets Virksomhed i Treaaret 1868—1870. Ebenda 1871. pag. 204. — Derselbe. Lungegaardshospitalets Virksomhed i Treaaret 1871—73. Ebenda 1874. p. 338. — Danielssen et Boeck. Traité de la Spédalskhed ou Eléphantiasis des Grecs. Paris. 1848. — Darier. Recherches anatomo-pathologiques et bactériologiques sur les taches érythématopigmentées de la lèpre. Leprakonferenz. Berlin 1897. III. p. 396. — Deycke-Pascha und Reschad-Bei. Neue Gesichtspunkte in der Leprafrage. Deutsche med. Wochenschrift. 1905. Nr. 13. p. 489 und Nr. 14. p. 545. — Dohi. Zur Histologie der Lepra, insbesondere über Leprazellen, Globi und Riesenzellen. Leprakonferenz. Berlin 1897. III. p. 427. — Ducrey. Tentativi di coltura del bacillo della lepra con risultato positivo. Giorn. Ital. d. malatt. vener. e. d. pelle. 1892. Nr. 27. p. 76. — Duval. The cultivation of the leprosy bacillus and the experimental production of leprosy in the Japanese dancing mouse. Journal of Exper. Med. 1910. Vol. XII. p. 649. — Derselbe. The cultivation of the leprosy bacillus from the human tissues with special reference to the amino-acids as culture-media. Ebenda 1911. Vol. XIII. p. 365. — Derselbe. The experimental production of leprosy in the monkey (Macacus rhesus). Ebenda 1911. Vol. XIII. p. 374. — Univ. of Pennsylvania Med. Bull. 1911. Vol. XXIII. pag. 665. — Derselbe. The organisms isolated from the lesion of human leprosy. British Med. Journal 1912. Nr. 2. p. 1189. — Duval and Couret. A further note upon the experimental production of leprosy in the monkey (Macacus rhesus), with a critical study of the culture employed. Journ. of Exper. Med. 1912. Vol. XV. p. 292. — Duval and Gurd. Experimental immunity with reference to the bacillus of leprosy. Journal of Exper. Med. 1911. Vol. XIV. p. 181. — Duval and Wellman. A critical study of the organisms cultivated from the lesions of human leprosy, with a consideration of their etiological significance. Journal of Infect. Diseas. 1912. Vol. XI. p. 116. — Dieselben. A new and efficient method of cultivating bacillus leprae from the tissues. Journal of the Am. Med. Assoc. 1912. Vol. LVIII. p. 1427. — Ferran. Sur l'obtention de la tuberculose inflammatoire, de tubercules et de bacilles acido-resistants de Koch, au moyen de l'inoculation de bactéries non acido-résistantes, de culture facile et complètement atoxiques. Compt. rend. Soc. Biol. 1912. Nr. 72. p. 1072. — Derselbe. Sur la culture d'un second antigène non acido-résistant et parasite obligé contenu dans le virus tuberculeux naturel. Ebenda 1912. Nr. 73. p. 106. — Geldona. Zit. nach Sugai. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 158. — Gianturco. Ricerche istologiche e batteriologische sulla lebbra. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1889. Bd. VI. p. 702. — Glück. Die Lepra der oberen Atmungs- und Verdauungswege. Leprakonferenz. Berlin 1897. I. pag. 18. — Gübert. Zur Bakteriologie der Lepra. Russkij Shurnal koshnych i weneritscheskich bolesnej.

1903. Bd. VI. Nr. 11. Ref. Baumgartens Jahresbuch 1903. Bd. XIX. p. 337. — Derselbe. Zur Bakteriologie der Lepra. Journal russe des maladies cutanées et vénérieunes. 1903. VI. pag. 663. Zit. nach Kedrowski. Zeitschrift für Hygiene. 1910. Bd. LXVI. p. 78, 83. — Hansen. Undersögelser angäende spedalskhedens årsager. Norsk Magazin for Laegevidenskaben, 1874. Heft 9. — Derselbe. Bacillus leprae. Virch. Arch. 1880. Bd. LXXIX. p. 32. — Derselbe. Studien über Bac. leprae. Ebenda 1882. Bd. XC. p. 542. — Derselbe. Om de seneste undersögelser af baciller ved spedalskhed. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1883. p. 256. — Derselbe. Lepra. Handbuch der path. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1903. Bd. II. p. 178. — Hansen und Looft. Die Lepra vom klinischen und pathologisch-anatomischen Standpunkte. Bibl. med. 1894. Abt. D. II, Heft 2. — Hillairet et Gaucher. Note sur le parasitisme de la lèpre. Compt. rend. Soc. Biol. 1880. Nr. 32. p. 386. — Hodara. Zwei Fälle von Neurolepriden. Monatshefte für prakt. Dermat. 1897. Bd. XXV. p. 61. — van Houtum. Beschrijving van een geslaagde poging om den bacillus leprae te kweeken. Nederlandsch Tijdschr. voor Geneesk. 1903. Vol. I. p. 158. — v. Houtum en Kayser. Bemerkungen über einige merkwürdige Fälle von Lepra. Geneeskundig Tijdschrift van Nederlandsch Indie. Th. 46. Nr. 5. Ref. Lepra. 1906. Vol. VI. p. 200. — Jadassohn. Über tuberculoide Veränderungen in der Haut bei nicht tuberöser Lepra. Verhandlungen der deutschen derm. Ges. VI. Kongreß. Straßburg 1898. p. 508. — Derselbe. Lepra. Handbuch der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. p. 791. — Jitsch. Zitate nach Sugai. Lepra 1909. Vol. VIII. p. 158. — Kanthack and Barclay. Apparently successful cultivation of the bacillus leprae. British Med. Journal 1891. Nr. 1. p. 1222. — Dieselben. Cultivation of the bacillus leprae. Ebenda 1891. Nr. 2. p. 476. — Karlinski. Zur Bakteriologie der Lepra. Verhandlungen der deutschen dermatolog. Gesellschaft. VIII. Kongreß. Sarajewo 1903. pag. 68. — Kayser et van Houtum, Deux cas de lèpre abortive. Lepra 1905. Vol. V. p. 119. — Kedrowski. Über die Kultur der Lepraerreger. Zeitschrift für Hyg. 1901. Bd. XXXVII. pag. 52. — Derselbe. Experimentelle Erfahrungen über Lepraimpfungen bei Tieren. Zentralblatt für Bakt. 1904. Bd. XXXV. pag. 368. — Derselbe. Experimentelle Untersuchungen über Lepraimpfungen bei Tieren. (Zur Bakteriologie und pathologischen Anatomie der Lepra.) Zeitschrift für Hyg. 1910. Bd. LXVI. p. 1. — Kino. Zitate nach Jadassohn. Lepra. Handbuch der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. p. 816. — Kitasato. Die Lepra in Japan. Zeitschrift für Hyg. 1909. Bd. LXIII. p. 515. — Lepra. 1910. Vol. X, p. 150. — Klepzoff. Врачебная газета. 1912. Nr. 15. p. 615. Zit. nach Machow. Zentralblatt für Bakt. 1913. Bd. LXVII. p. 444. — Klingmüler. Über tuberkuloseähnliche Veränderungen der Haut mit Auftreten von epithelioiden-, Riesenzellen und Nekrose bei Lepra maculoanaesthetica. Lepra. 1900. Vol. I. p. 30. — Klitin. Die Mikrobiologie und die Pathogenität der Leprabazillen. Wojenno-medizinsky Jour. 1905. Zit. nach Kedrowski. Zeitschrift für Hyg. 1910. Bd. LXVI. p. 79, 84. — Köbner. Übertragungsversuche von Lepra auf Tiere. Virch. A. 1882. Bd. LXXXVIII. p. 282. — Kolle u. Hetsch. Kapitel Lepra. Die exper. Bakt. und die Infektionskrankheiten usw. 1911. 3. Auflage. p. 468, 469. — Kritschewsky u. Bierger. Über die Beziehungen des Bacillus leprae Hansen zu einigen der Lepra zugeteilten Mikroorganismen. Charkower medizinisches Journal. 1912. Ref. Dermatologische Wochenschrift. 1912. Bd. LV. p. 1666. — Dieselben. Zur Frage über das Verhältnis des Bacillus leprae Hansen zu einigen bei Lepra gezüchteteten Mikroorganismen. Zeitschrift für Hyg. 1913. Bd. LXXII. pag. 509. — Leloir. Traité pratique et théorique de la lèpre. Paris 1886. — Levy,

E. Ein neues aus einem Fall von Lepra gezüchtetes Bakterium aus der Klasse der Tuberkelbazillen. Studien über diese Klasse. Archiv für Hyg. 1897. Bd. XXX. p. 168. — Levy, F. La coltura artificiale del bacillo della lepra. Giorn. d. R. Soc. Ital. d'Igiene. 1902. Anno 24. Nr. 5. p. 219. Ref. Baumgartens Jahresb. 1902. Bd. XVIII. p. 356. — Lima und de Mello. Über das Vorkommen der einzelnen Lepraformen, sowie der Erscheinungen an Augen, Nase und Ohren. Übersetzt von Dr. A. Lutz. Monatshefte für prakt. Dermat. 1887. Bd. VI. p. 596, 645. — Liston and Williams. A streptothrix isolated from the spleen of a leper. Scientific Mem. by Offic. of the Med. and Sanit. Departm. of the Governm. of India. Calcutta. Nr. 51. 1912. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1913. Bd. LVI. pag. 100. — Lutz. Zur Morphologie des Mikroorganismus der Lepra. Monatshefte f. prakt. Derm. Ergänzungsheft 1. 1886. p. 77. — Machow. Zur Frage über Kedrowskis „Leprakultur". Zentralblatt für Bakt. 1913. Bd. LXVII. pag. 434. — Marchoux. Culture d'un bacille acido-résistant provenant du mucus nasal des lépreux. Bull. Soc. de Patholog. exot. 1911. p. 89. Autoref. Lepra. 1911. Vol. XII. p. 97. — Marchoux et Bourret. Recherches sur la transmission de la lèpre. Ann. de l'Inst. Pasteur 1909. p. 513. — Melcher und Ortmann. I. Übertragung von Lepra auf Kaninchen. Berliner klinische Wochenschrift. 1885. pag. 193. — Dieselben. II. Experimentelle Darm- und Lymphdrüsenlepra bei Kaninchen. Berliner klinische Wochenschrift. 1886. pag. 135. — Merian. Zwei Fälle von Lepra mit tuberkuloiden Gewebsveränderungen. Dermatologische Wochenschrift 1912. Band LIV. p. 637. — Michaelidès. Über eine durch die Ziehlfärbung nicht darstellbare Form des Tuberkelbazillus. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1907. Bd. VIII. p. 79. — Much. Über die granuläre, nach Ziehl nicht färbbare Form des Tuberkulosevirus. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1907. Bd. VIII. p. 85. — Derselbe. Über die nicht säurefesten Formen des Kochschen Tuberkelbazillus. Ebenda. 1907. Bd. VIII. p. 357. — Derselbe. Die nach Ziehl nicht darstellbaren Formen des Tuberkelbazillus. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Bd. XLV. p. 691. — Nakano. Über die künstliche Züchtung von Leprabazillen in Tierleichen. Arch. für Dermat. u. Syphilis. 1912. Bd. CXI. p. 819. — Derselbe. Experimentelle Untersuchungen über die Infektionsmöglichkeit von japanischen Hausratten, Kaninchen und Meerschweinchen mit Lepramaterial. Ebenda. 1912. Bd. CXIII. p. 781. — Neisser. Weitere Beiträge zur Ätiologie der Lepra. Vorläufige Mitteilung. Virch. Arch. 1881. Bd. LXXXIV. p. 514. — Derselbe. Lepra. v. Ziemssens. Handb. der spez. Pathologie und Therapie. 1883. Bd. XIV. p. 620. — Derselbe. Histologische und bakteriologische Leprauntersuchungen. Virch. Arch. 1886. Bd. CIII. p. 355. — Derselbe. Diskussion über Jadassohns Vortrag. Verhandl. d. deutsch. dermat. Ges. VI. Kongreß. Straßburg 1898. p. 522. — Nicolle, Charles. Reproduction expérimentale de la lèpre chez le singe. Semaine Méd. 1905. p. 116. — Lepra. 1905. Vol. V. p. 160. — Derselbe. Recherches expérimentales sur la lèpre. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1906. p. 389. — Nicolle, Charles et Blaizot, L., Reproduction expérimentale de la lèpre chez les singes inférieurs. Compt. rend. Soc. Biol. 1910. Nr. 69. p. 231. — Dieselben. Essais de reproduction de la lèpre chez le chimpanzé et les singes inférieurs. Ebenda. 1911. Nr. 70. p. 991. — Profeta. Zit. nach Sugai. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 158. — Puschtiwoi. Noch über den Kartoffelsaft. Jeshenjedelnik 1900. Nr. 14. p. 240. Ref. Lepra. 1902. Vol. II. p. 183. — Rake, Beaven. Report on cultivation experiments with the bacillus leprae. British Med. Journ. 1888. Nr. 2. p. 215. — Dieselben. Äußerung in Pathological Society of London. Lancet. 1891. Dec. p. 1390. — Rake, Beaven, Buckmaster and Thomson. Report of the Leprosy Commission in India. London 1893. Ref. Baumgartens

Jahresb. 1893. Bd. IX. p. 270. — Rivas. Paper read before the American Association of Pathologists and Bacteriologists. Philadelphia. 1912. Zit. nach Duval and Wellman. Journ. of Infect. Diseas. 1912. Vol. XI. p. 116. — Rost. The cultivation of the bacillus leprae. Indian Med. Gazette. May 1904. Ref. Lepra. 1905. Vol. V. p. 131. — Derselbe. Further notes on the treatment of leprosy by injections of leprolin. Ebenda. Dec. 1904. Ref. Lepra. Vol. V. p. 268. — Derselbe. On the pathology and treatment of leprosy. British Med. Journ. 1905. Nr. 1. p. 294. — Derselbe. Second clinical report on the treatment of leprosy by the use of a vaccine prepared from cultivations of the leprosy streptothrix and notes in connection with further experiments. Indian Med. Gazette. 1912. p. 258. Ref. Zentralbl. für Bakt. 1912. Bd. Nr. 55. p. 297. — Derselbe. The cultivation of the bacillus of leprosy and the treatment of cases by means of a vaccine prepared from the cultivations. Lepra. 1912. Vol. XII. p. 125. — Schäffer. Demonstration mikroskopischer Präparate zur Frage der viszeralen Lepra. Verhandl. der deutsch. dermat. Ges. IV. Kongreß. Breslau 1894. p. 445. — Derselbe. Die Viszeralerkrankungen der Leprösen. Lepra. 1900. Vol. I. p. 11 u. 1902. Vol. II. p. 57. — Scholtz und Klingmüller. Über Züchtungs-Versuche des Leprabazillus und über sogenanntes „Leprin". Lepra. 1900. Vol. I. p. 93. — Serra. Beitrag zum Studium des Leprabazillus. Autoref. in Lepra. 1910. Vol. IX. p. 217. — Derselbe. Inoculation de culture du bacille de Hansen dans l'oeil du lapin. Lepra. 1911. Vol. XII. p. 1. — Shibayama & Murata. Zit. nach Jadassohn. Lepra. Handb. der pathog. Mikroorg. von Kolle nnd Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. p. 816. — Shiga. Transactions, Bombay Med. Kongreß. 1909. Zit. nach Beauchamp Williams. Lepra. 1912. Vol. XII. p. 137. — Shiota. Über die tuberkuloiden Veränderungen der peripheren Nerven bei Lepra nervorum. Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1909. Bd. XIX. p. 553. — Silberschmidt. Experimentelles über Lepra. Zentralbl. für Bakt. 1909. Beilage zu Ref. Bd. XLIV. p. 119. — Spronck. De cultuur van den bacil van Hansen en de sero-diagnostiek van lepra. Nederlandsch Tijdschr. voor Geneesk. 1898. Vol. II. p. 522. — Sticker. Thesen über die Pathogenese der Lepra. Leprakonferenz. Berlin. 1897. I. p. 99. — Sticker & Dieudonné. Zit. nach Bayon. Reprint from Journ. of London School of Tropic. Med. Vol. I., Part. I. p. 46. — Sugai. Gelungene Übertragungsversuche mit Lepra bei Säugetieren. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 157. — Derselbe. Nachtrag zu gelungenen Übertragungsversuchen mit Lepra bei Säugetieren. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 203. — Tedeschi. Über die Übertragung von Lepra auf Tiere. Zentralbl. für Bakt. 1893. Bd. XIV. p. 113. — Teich. Beiträge zur Kultur des Leprabazillus. Zentralbl. für Bakter. 1899. Band XXV. p. 756. — Thiroux. Quelques tentatives d'inoculation de la lèpre. Ann. d'hyg. et de méd. colon. 1905. p. 148. Ref. Lepra. 1905. Vol. V. p. 184. — Thoma. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Lepra Arabum. Virch. Arch. 1873. Bd. LVII. p. 455. — Derselbe. Anatomisches über die Lepra. Deutsch. Arch. für klin. Med. 1891. Bd. XLVII. p. 407. — Thompson. Australasian Med. Gazette. 1912. 31. p. 209, Zit. nach Duval and Wellman. Journ. of Infect. Diseas. 1912. Vol. XI. p. 116. — Tidswell, Frank. Note on Rosts „achloretic" culture medium. Report of the Board of Health on leprosy in N. S. Wales. 1904. p. 13. Ref. Lepra. 1906. Vol. VI. p. 196. — Tièche. Demonstration eines Falles von anästhetischer Lepra mit tuberkuloiden Veränderungen. Verhandl. der deutsch. dermat. Ges. IX. Kongreß. Bern 1906. p. 454. — Tschlenow. Eine neue Form von Hauttuberkulose. Monatshefte für praktische Dermatol. 1899. Bd. XXVIII. p. 252. — Twort. A method for isolating and growing the lepra bacillus of man. Preliminary note. Proceed of the Roy. Soc. of

London. 1910. Series B. Vol. LXXXIII. p. 156. — Unna. Die Zusammensetzung des Leprabazillenschleims. Monatshefte für praktische Dermat. Bd. XXVI. p. 17. — Weil. Essais de culture du bacille lépreux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1905. p. 792. — Wellman. Personal communication. Zit. nach Duval and Wellman. Journ. of Infect. Diseas. 1912. Vol. XI. p. 116. — Wesener. Übertragungsversuche von Lepra auf Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1887. p. 289, 310, 334. — Derselbe. Zur Frage der Lepraübertragung auf Tiere. Zentralbl. für Bakt. 1888. Bd. III. p. 482. — Vildosola, Francisco I. Zit. nach Jadassohn. Lepra. Handb. der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. p. 816. — Williams, Beauchamp. Leprosy. A new wiew of its bacteriology and treatment. Supplement to „The Indian Medical Gazette". May 1911. p. 1. — Derselbe. A lecture on leprosy: A new wiew of its bacteriology and treatment. British Med. Journ. 1911. Nr. 2. p. 1582. — Derselbe. The cultivation of leprosy bacillus. Lepra. 1912. Vol. XII. p. 131. — Wnukow. Zur Bakteriologie der Lepra. Zentralbl. für Bakt. 1892. Bd. XII. p. 783. — Derselbe. Zur Lehre über Leprabazillen. Inaug.-Dissert. Kasan 1893. Zit. nach Kedrowski. Zeitschrift für Hyg. 1910. Bd. LXVI. p. 1. — Wolters. Der Bacillus leprae. Zusammenfassender Bericht über den Stand unserer Kenntnisse. Zentralblatt für Bakt. 1893. Bd. XIII. p. 469. — Zenoni. Ricerche batteriologiche sulla lebbra. Gazetta med. Ital. 1902. Anno 53. Nr. 45. p. 456. — Derselbe. Ricerche batteriologiche e istopatologiche sopra un caso di lebbra nodosa. Giorn. Ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1904. p. 22. — Yamada, Toyama und Kurita. Impfversuch der Lepra auf den Tierkörper. Jap. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol. 1903. Bd. III. p. 529. Zit. nach Sugai. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 203.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIV—XXVIII.

Fig. 1. Die aus dem Lepromgewebe gezüchtete „Diphteridee." Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 2. Der aus dem Blute des Leprösen gezüchtete, in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsende, nicht säurefeste Mikroorganismus. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 3. Reinkultur des aus dem Blute des Leprösen gezüchteten säurefesten Mikroorganismus. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 4 und 5. Aus derselben Kultur wie in Fig. 3. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 6. Derselbe Mikroorganismus wie in Fig. 2. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 7 und 8. Zweite Generation der Kultur in Fig. 6. In zwei Kölbchen waren einige säurefeste Elemente entstanden. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 9. Zweite Generation eines der mit Lepromgewebe beschickten, nicht antiforminbehandelten Kölbchen. Etwa 7 Wochen alte Kultur. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 10. Direktpräparate aus Nasensekret (am 39. Tage) des Affen im Versuch I. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 11. Der Affe im Versuch I am 40. Tage. Ad naturam.

Fig. 12. Derselbe Affe am 41. Tage. Ad naturam.

Fig. 13. Derselbe Affe am 42. Tage unmittelbar nach dem Tode. Ad naturam.

Fig. 14. Partie der linken Hälfte des Kopfes desselben Affen. In Sagittalrichtung durchsägt. Ad naturam.

Fig. 15. Nekrotischer Nasenflügel desselben Affen. Ziehl-Neelsen. Vergr. 1000.

Fig. 16. Linker Fuß des Affen im Versuch VI am 49. Tage. Ad naturam.

Fig. 17. Tonsille des Affen im Versuch I. Die Krypte mit Inhalt. Gram-Weigert. Vergr. 94.

Fig. 18. Dasselbe. Gram-Weigert. Vergr. 94.

Fig. 19. Milz des Affen im Versuch II. Ad naturam. Natürliche Größe.

Fig. 20. Milzgewebe desselben Affen. Ziehl-Neelsen. Vergr. 750.

Fig. 21. Inguinallymphdrüse eines mit Milzgewebeemulsion vom vorigen Affen geimpften Meerschweinchens. Ziehl-Neelsen. Vergr. 750.

Fig. 22. Der Affe im Versuch III am 66. Tage. Ad naturam.

Fig. 23. Derselbe Affe am 142. Tage. Ad naturam.

Fig. 24. Gewebsschnitt des in Fig. 23 abgebildeten Gesichtsknotens. Ziehl-Neelsen. Vergr. 1000.

Fig. 25. Ileocökallymphdrüse des Affen im Versuch III. Ziehl-Neelsen. Vergr. 1000.

Fig. 26. Der Affe im Versuch IV am 61. Tage.

Fig. 27. Derselbe Affe am 52. Tage. Ad naturam.

Fig. 28. Direktpräparat aus Gewebssaft nach Skarifizieren des in Fig. 26 abgebildeten roten Fleckes. Ein Gesichtsfeld. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 29. Linker Fuß am 42. Tage des Affen im Versuch V. Ad naturam.

Fig. 30. Rechte Hand desselben Affen am 42. Tage. Ad naturam.

Fig. 31—36. Direktpräparate aus Inhalt der in Fig. 29 abgebildeten Blase. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 37. Kutanes Herdchen bei der Impfstelle am Beine des Affen in Versuch V. Ziehl-Neelsen. Vergr. 750.

Fig. 38. Sakrallymphdrüse desselben Affen. Ziehl-Neelsen Vergr. 750.

Fig. 39. Der aus dem Lebergewebe des Affen in Versuch VI gezüchtete, nicht säurefeste, polymorphe Mikroorganismus. Methylenblau. Vergr. 1000.

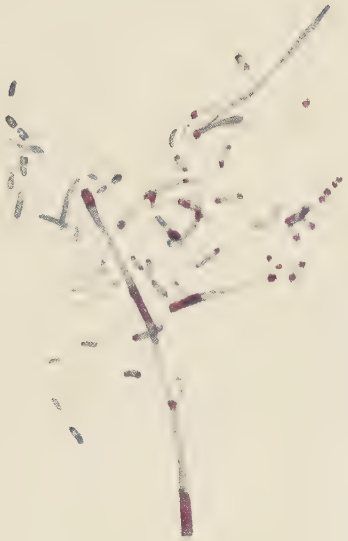

Fig. 1.

Fig. 2.

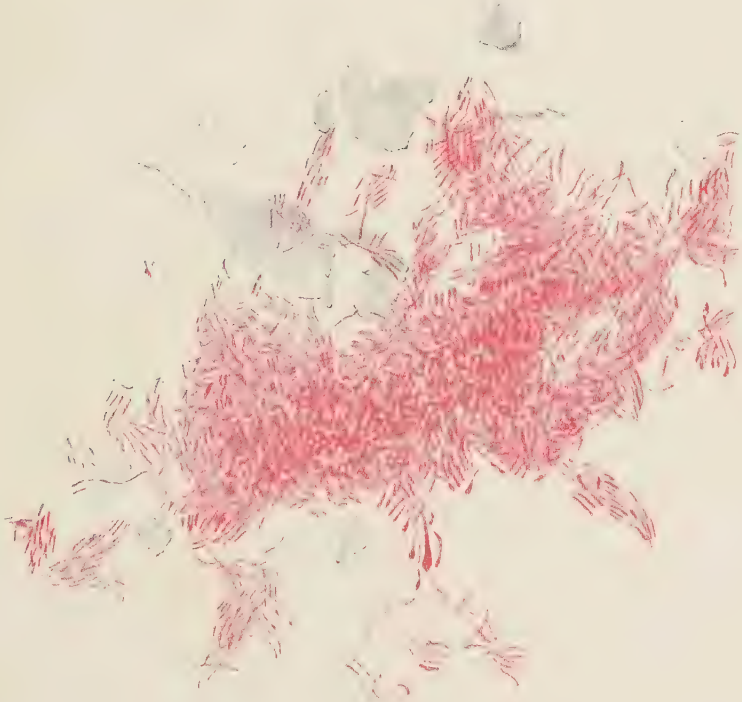

Fig. 3.

Fig. 1, 3. G. Boëthius del.
Fig. 2. Reenstierna del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Fig. 4.

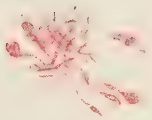

Fig. 5.

Fig. 6.

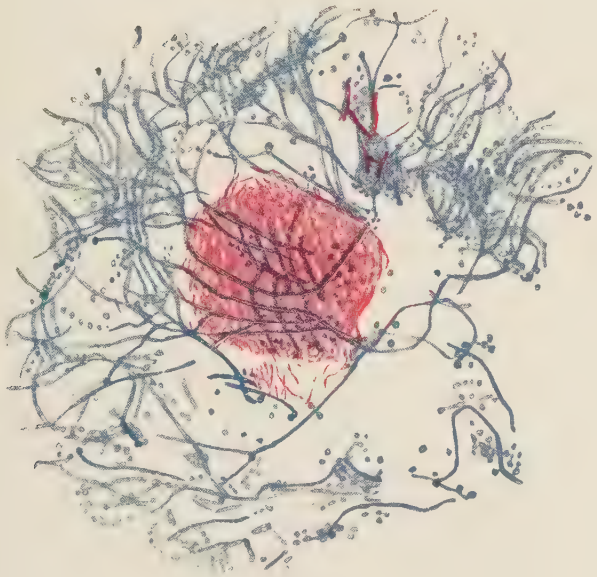

Fig. 9.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 4, 5, 9. G. Boëthius del.
Fig. 6, 7, 8. Reenstierna del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

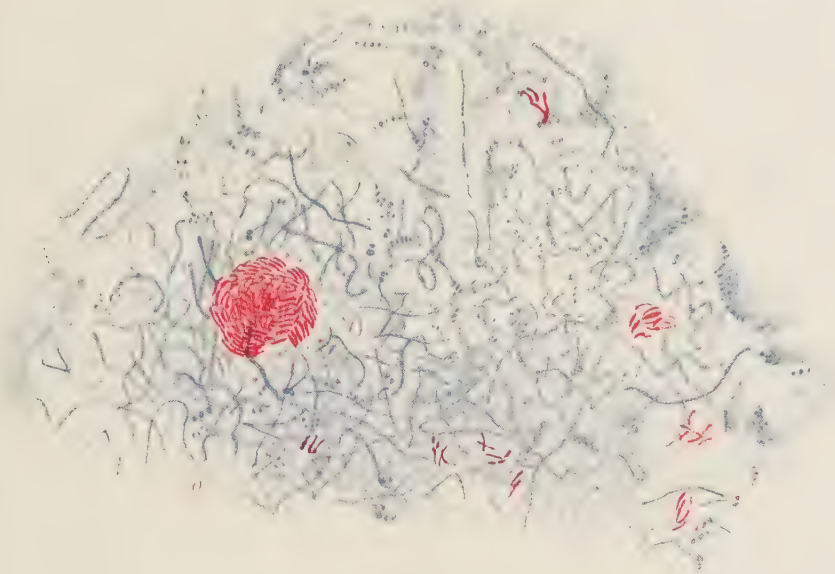

Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 10. G. Boëthius del.
Fig. 11. J. Swedin del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Fig. 12.

Fig. 13.

J. Swedin del. Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.

Fig. 14.

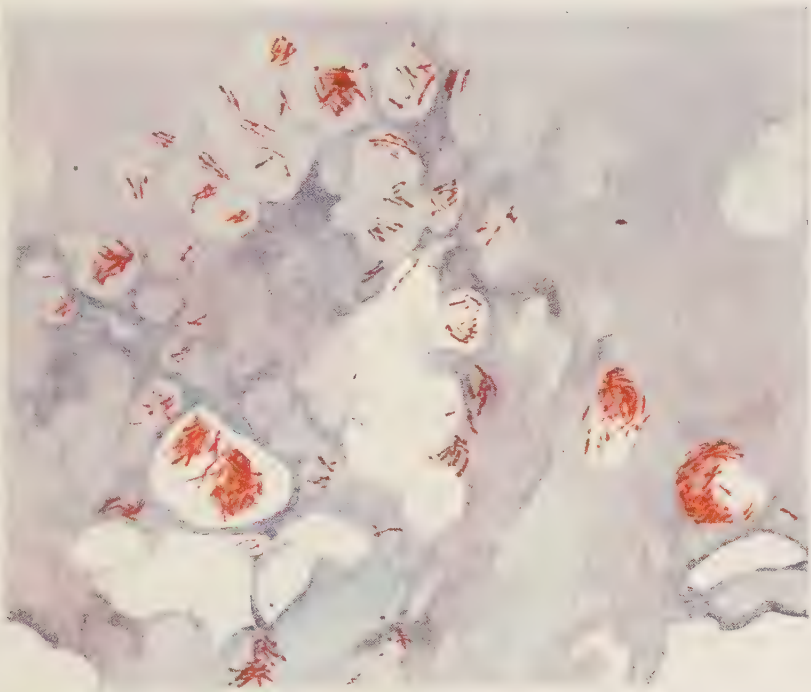

Fig. 15.

Fig. 14. J. Swedin del.
Fig. 15. G. Boëthius del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Fig. 16.

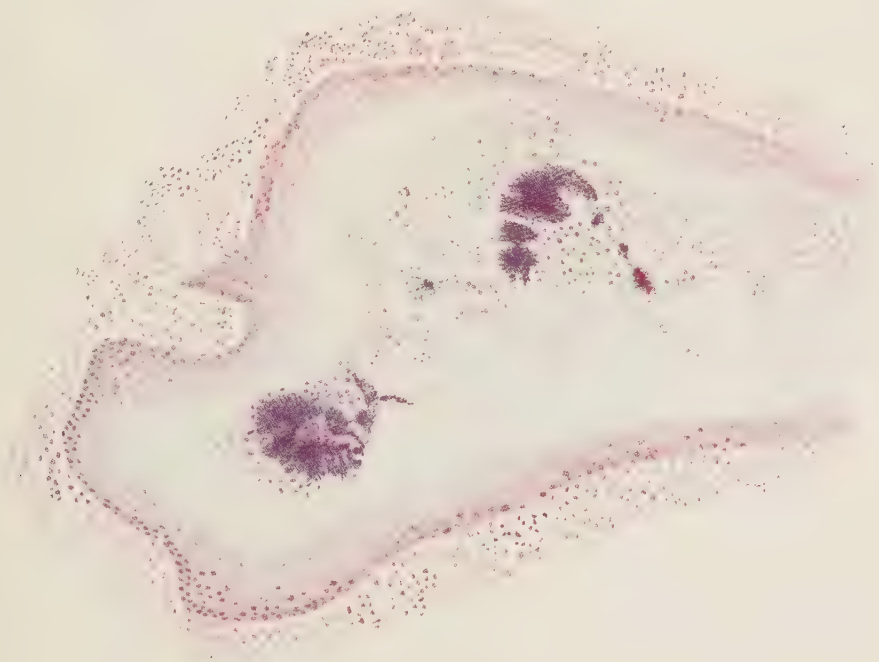

Fig. 17.

Fig 16. J. Swedin del.
Fig. 17. A. Dahlgren del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.

Fig. 18.

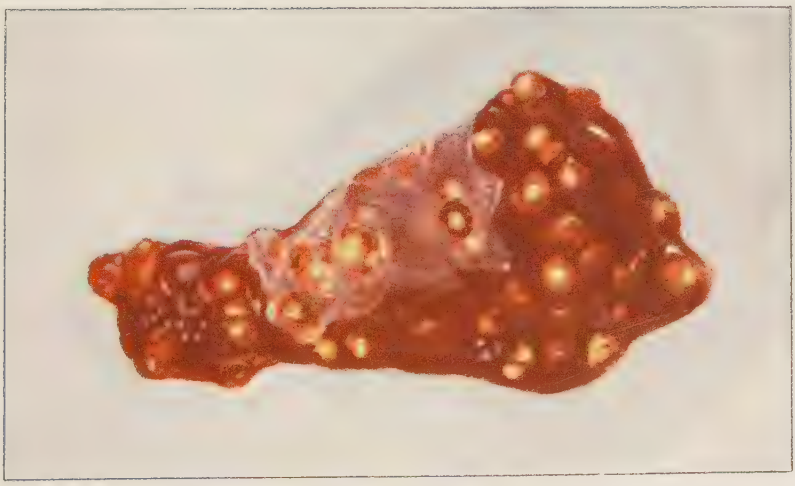

Fig. 19.

Fig. 18. A. Dahlgren del.
Fig. 19. J. Swedin del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Fig. 20.

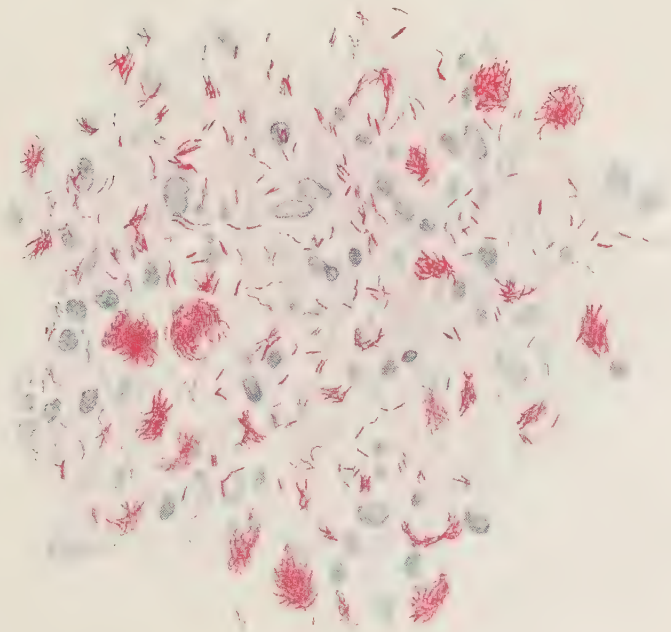

Fig. 21.

A. Dahlgren del. Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Fig. 22.

Fig. 23.

J. Swedin del. Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.

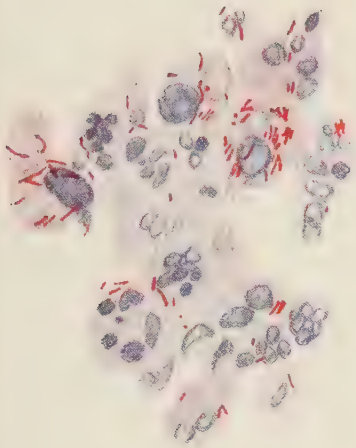

Fig. 24.

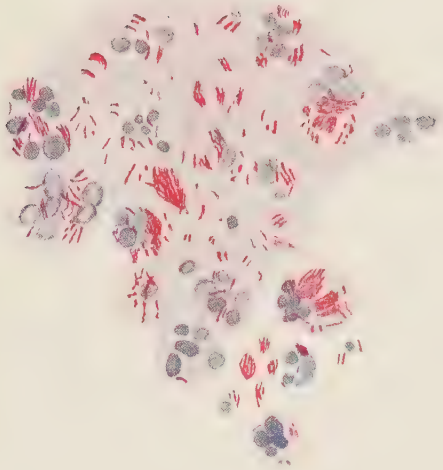

Fig. 25.

Fig. 26.

Fig. 24, 25. Reenstierna del.
Fig. 26. J. Swedin del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Fig. 27.

J. Swedin del. Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.

Fig. 28.

Reenstierna del. Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.

Fig. 29.

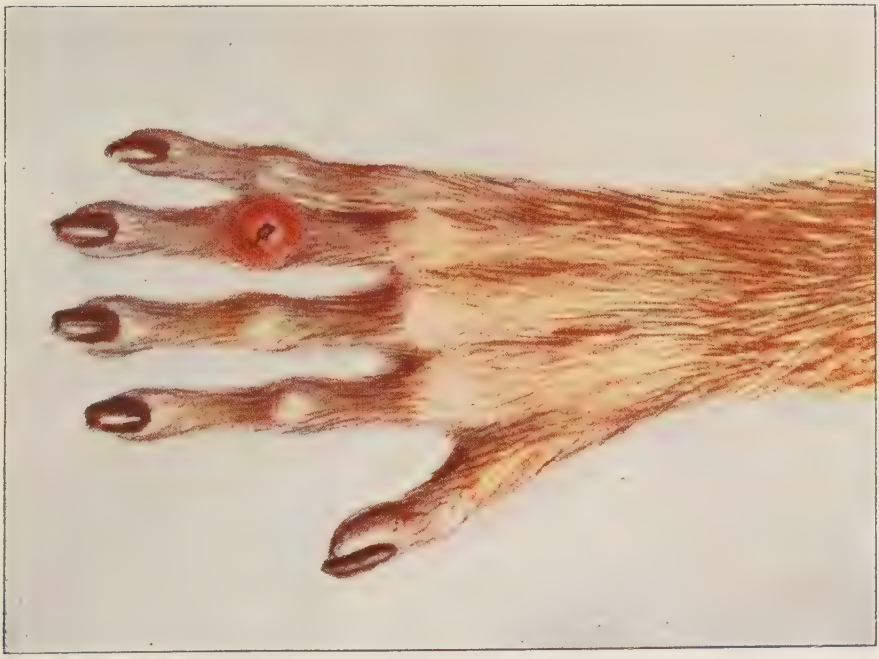

Fig. 30.

J. Swedin del. Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

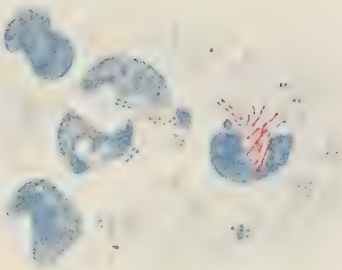

Fig. 31.

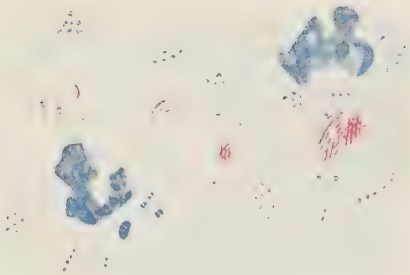

Fig. 32.

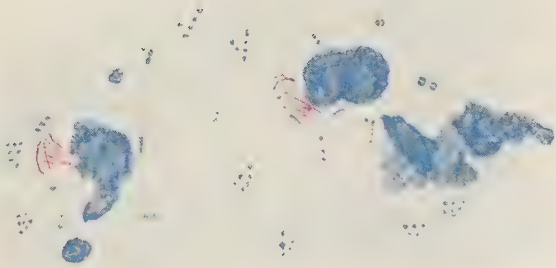

Fig. 33.

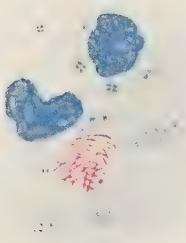

Fig. 34.

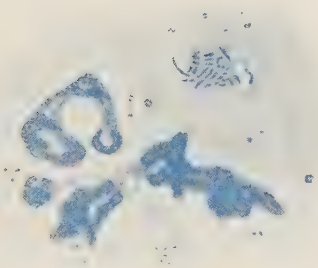

Fig. 35.

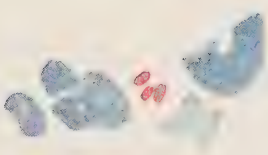

Fig. 36.

Reenstierna del. Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.

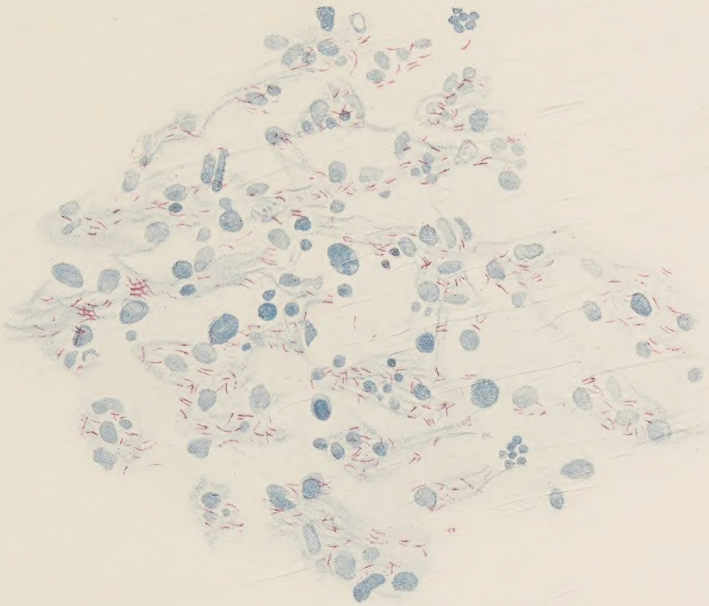

Fig. 37.

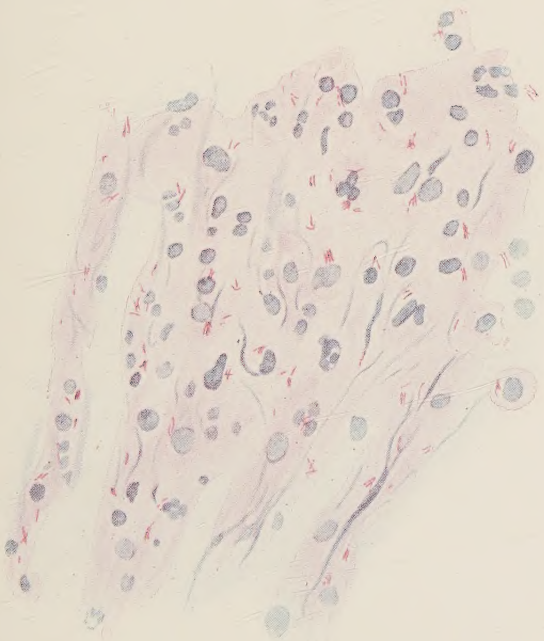

Fig. 38.

Fig. 39.

Fig. 37, 38. A. Dahlgren del.
Fig. 39. Reenstierna del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.